

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Utilidad de la tomografía por emisión de positrones:
tomografía computerizada con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa
(^{18}F -FDG PET/TC) en el diagnóstico y tratamiento de los
pacientes con endocarditis infecciosa**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Cristina Sánchez Enrique

DIRECTORES

Isidre Vilacosta
Carlos Macaya Miguel
José Luis Carreras Delgado

Madrid, 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES /
TOMOGRFÍA COMPUTERIZADA CON ¹⁸F-FLUORODESOXIGLUCOSA
(¹⁸F- FDG PET/TC) EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS
PACIENTES CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA.**

TESIS DOCTORAL PARA ASPIRAR AL GRADO DE DOCTOR EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS, PRESENTADA POR:

Cristina Sánchez Enrique

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

Dr. D. Isidre Vilacosta

Prof. Dr. D. Carlos Macaya Miguel

Prof. Dr. D. José Luis Carreras Delgado

Madrid, septiembre de 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES /
TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA CON ¹⁸F-FLUORODESOXIGLUCOSA
(¹⁸F- FDG PET/TC) EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS
PACIENTES CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA.**

TESIS DOCTORAL PARA ASPIRAR AL GRADO DE DOCTOR EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS, PRESENTADA POR:

Cristina Sánchez Enrique

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

Dr. D. Isidre Vilacosta

Prof. Dr. D. Carlos Macaya Miguel

Prof. Dr. D. José Luis Carreras Delgado

Madrid, septiembre de 2018

Directores de la Tesis

Dr. D. Isidre Vilacosta, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Jefe de Sección del Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Prof. Dr. D. Carlos Macaya Miguel, Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Jefe de Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Prof. Dr. D. José Luis Carreras Delgado, Catedrático de Radiología y Medicina Física (Medicina Nuclear), Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Jefe de Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico San Carlos.

Certifican que Dña. Cristina Sánchez Enrique ha llevado a cabo la Tesis Doctoral titulada: **“UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES / TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA CON ¹⁸F-FLUORODESOXIGLUCOSA (¹⁸F- FDG PET/TC) EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA”**, bajo nuestra dirección con el fin de obtener el Grado de Doctor en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas.

Revisada la misma, acordamos que reúne las condiciones necesarias y damos nuestra conformidad para su presentación a tal fin.

Fdo. D. Isidre Vilacosta

Fdo. D. Carlos Macaya

Fdo. D. José Luis Carreras Delgado

Madrid, septiembre de 2018

Dedicatoria

A José M^a Sánchez y M^a Encarnación Enrique, por sus lecciones de esfuerzo y humildad, por su entrega a los demás sin pedir nunca nada a cambio.

A Laureano Sánchez García por su amor incondicional a la familia, por querernos de esa manera que sólo él podía y a Francisco Enrique Hernández por su apoyo constante.

Agradecimientos

*Caminante, son tus huellas
el camino y nada más;
Caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.
Al andar se hace el camino,
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar.
Caminante no hay camino
sino estelas en la mar.*

Antonio Machado

Y al final de camino; el que da no debe volver a acordarse, pero el que recibe nunca debe olvidar; porque como bien dijo G. Bronwyn, la gratitud en silencio no sirve a nadie.

Me gustaría en primer lugar agradecer a mis directores de Tesis por guiarme por esta senda: los profesores D. Carlos Macaya y D. José Luis Carreras Delgado, y especialmente al Dr. D. Isidre Vilacosta, a quién muestro mi respeto y admiración. Gracias por alentar mi interés por la investigación, por brindarme la oportunidad de profundizar en esta enfermedad que me maravilla desde que era estudiante, por dejarme intentar aportar a la ciencia algo que ayude a mejorar su pronóstico y reducir de algún modo la lacra que supone. Gracias por ser mi mentor.

Quiero extender mi agradecimiento al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos, pilar fundamental de este trabajo. Gracias por abrirme las puertas, por lo que me habéis enseñado de una especialidad que a priori se escapaba a mi ámbito de trabajo. Mi más sincero agradecimiento a Dña. Ana Jiménez-Ballvé, quien ha compartido conmigo este sendero apasionante. Al Dr. Roberto Delgado-Boltón por las fases iniciales de la investigación y a la Dra. M^a Jesús Pérez-Castejón por permitir darle continuidad, gracias por la buena disposición que siempre han mostrado.

A la Dra. Cristina Fernández, Jefa del Servicio de Medicina Preventiva, por ayudarme con la metodología y hacer que el análisis estadístico haya sido exhaustivo.

Al Servicio de Cardiología, por su trato impecable de los pacientes. A las enfermeras y las auxiliares por cuidar sin descanso de ellos. A los médicos por el interés en esta patología cambiante que obliga a estar ojo avizor. Muchas gracias a todos por facilitar el desarrollo de este trabajo.

Gracias a mis compañeros del equipo para la investigación de la endocarditis infecciosa, especialmente al Dr. Carlos Ferrera por ver una oportunidad magnífica en este proyecto tan novedoso e iniciarme en el mismo, y a la Dra. Carmen Olmos, por sus enseñanzas, por su ayuda con el análisis estadístico, sus sugerencias y revisiones. Gracias por animarme y permitirme crecer como investigadora y como persona, en definitiva, por ser mi amiga.

A mis otros amigos, que han sabido entender mis ausencias en estos años, escucharme y alentarme.

A mi familia, para quien no encuentro palabras para expresar mi eterna gratitud. A mis padres, por enseñarme que la vida es para los valientes, por su trabajo sin descanso para que hoy yo esté aquí. Gracias a mi padre, por ser un ejemplo, por mostrarme el camino recto que se ha de seguir. A mi madre, por encontrar en sus brazos el refugio al que siempre puedo regresar cuando el camino se tuerce. A mi hermano, por ser como es: buena persona, estar siempre a mi lado y hacerme recuperar la perspectiva en esas ocasiones en las que la pierdo. A Juli por su cariño incesante. Gracias a mis abuelos que me han acompañado, a Adela por sus rezos y a Epifanía porque aún en la oscuridad de su memoria sigue preguntando por Cristina. A mi abuelo Paco por las horas que me ha dedicado entre estudio y estudio. Y sobre todo, a mi abuelo Laureano, quién más orgullo sentía de su nieta y quien tristemente se fue poco antes de poder presentar esta tesis. Su ausencia ha dejado un vacío tan grande que sólo llena el recuerdo de su sonrisa y su infinita bondad.

A mi marido, Eduardo, mi compañero vida, por ser la luz que me guía y el bastón en el que me apoyo al caminar. A Alejandro, por ser muchísimo más de lo que podía imaginar, por venir a completar nuestras vidas y por el viaje apasionante que nos espera.

La gratitud es la memoria del corazón.

Lao Tse

Índice

1. RESUMEN.....	3
ABSTRACT	15
2. INTRODUCCIÓN.....	25
2.1. ENDOCARDITIS INFECCIOSA.....	25
I. DEFINICIÓN	25
II. HISTORIA Y EPIDEMIOLOGÍA.....	25
III. CLASIFICACIÓN	27
IV. ETIOLOGÍA.....	28
V. FISIOPATOLOGÍA	31
VI. DIAGNÓSTICO	31
VII. VALORACIÓN PRONÓSTICA INICIAL	46
VIII. TRATAMIENTO	48
IX. SITUACIONES ESPECIALES.....	55
2.2. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES / TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA (PET/TC).....	57
I. PRINCIPIOS BÁSICOS.....	57
II. CORRECCIÓN DE ATENUACIÓN	60
III. FLUORODESOXIGLUCOSA MARCADA CON FLUOR ¹⁸ (¹⁸ F-FDG)	62
3. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	71
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO	75
5. OBJETIVOS.....	79
5.1. OBJETIVOS PRINCIPALES	79
5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	79
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	83
6.1. POBLACIÓN A ESTUDIO	83
6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	83

6.3.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	84
6.4.	DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA.....	84
I.	EVALUACIÓN CLÍNICA.....	84
II.	CRITERIOS MODIFICADOS DE DUKE PARA EL DIAGNÓSTICO DE EI.....	85
6.5.	TOMOGRFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES CON 18F-FDG / TOMOGRFÍA COMPUTERIZADA: 18F-FDG PET/TC.....	86
I.	PREPARACIÓN DEL PACIENTE	86
II.	REALIZACIÓN DE LA PRUEBA.....	89
III.	INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES	91
IV.	CRITERIOS POR PET/TC DE EMBOLIAS EXTRACARDIACAS	94
6.6.	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO o PATRÓN ORO	95
7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	99
8.	RESULTADOS	103
8.1.	CAPACIDAD DIAGNÓSTICA.....	108
8.2.	PET/TC Y ECOCARDIOGRAMA	112
8.3.	CRITERIOS DE DUKE AÑADIENDO EL PET/TC	114
8.4.	VALORES SEMICUANTITATIVOS DE LAS MEDICIONES DE LA PET/TC (SUV max y SUV ratio) 117	
8.5.	FACTORES QUE AFECTAN LA SENSIBILIDAD Y LA ESPECIFICIDAD DE LA PET/TC.....	119
8.6.	OTROS HALLAZGOS	120
9.	DISCUSIÓN	125
9.1.	PAPEL DE LA PET/TC EN LOS DIFERENTES TIPOS DE FOCOS	126
I.	VÁLVULAS PROTÉSICAS	126
II.	DISPOSITIVOS INTRACARDIACOS	127
III.	VÁLVULAS NATIVAS.....	128
9.2.	¿QUÉ AÑADE LA PET/TC A LOS CRITERIOS DE DUKE?	129
9.3.	VALORES SEMICUANTITATIVOS DE LAS MEDICIONES DE LA PET/TC (SUV max y SUV ratio) 130	

9.4.	FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SENSIBILIDAD Y LA ESPECIFICIDAD DE LA PET/TC	133
9.5.	PET/TC EN PACIENTES CON TUBOS PROTÉSICOS AÓRTICOS.....	137
9.6.	PET/TC Y OTROS HALLAZGOS.....	138
9.7.	IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL ESTUDIO.....	139
10.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	143
11.	CONCLUSIONES.....	147
12.	BIBLIOGRAFÍA.....	153
13.	ANEXOS.....	173
a.	Anexo I: Hoja de recogida de datos.....	173
b.	Anexo II: Hoja de recogida de datos de la PET/TC.....	175
c.	Anexo III: Consentimiento informado para PET/TC.....	177
d.	Anexo IV: Consentimiento informado para administración de contraste intravenoso	178
e.	Anexo V: Evolución en pacientes con más de un foco posible de infección.....	180
f.	Anexo VI: Publicación en revista científica.	183
g.	Anexo VII: Comunicaciones a Congresos.	185

Índice de tablas

Tabla 1. Indicaciones de ecocardiografía en la endocarditis infecciosa.....	38
Tabla 2. Criterios de Duke modificados para el diagnóstico de endocarditis infecciosa.	44
Tabla 3. Criterios modificados para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa de 2015.	45
Tabla 4. Predictores de mal pronóstico en endocarditis infecciosa.	47
Tabla 5. Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa.....	48
Tabla 6. Indicaciones de cirugía y cuándo intervenir en la endocarditis infecciosa.	53
Tabla 7. Ejemplo de criterios de Duke aplicados a cada posible foco de infección.	96
Tabla 8. Características basales.	104
Tabla 9. Criterios de Duke presentes al ingreso en los 139 focos.....	104
Tabla 10. Capacidad diagnóstica de los distintos métodos diagnósticos en los diferentes tipos de focos de infección.....	108
Tabla 11. Eficiencia diagnóstica de los Criterios de Duke añadiendo la PET/TC.....	116
Tabla 12. SUV max y SUV ratio en función del diagnóstico final y el tipo de foco.....	117

Índice de figuras

Figura 1. Manifestaciones neurológicas de la endocarditis infecciosa.	34
Figura 2. Manifestaciones dermatológicas de la endocarditis infecciosa.	35
Figura 3. Indicaciones de ecocardiografía en la sospecha de endocarditis infecciosa.	38
Figura 4. Imágenes ecocardiográficas consideradas criterio mayor de Duke para el diagnóstico de endocarditis infecciosa.	41
Figura 5. Diagnóstico diferencial ecocardiográfico en la endocarditis infecciosa.	42
Figura 6. Algoritmo diagnóstico en la endocarditis infecciosa.	46
Figura 7. Algoritmo terapéutico en la endocarditis infecciosa.	54
Figura 8. Reacción de aniquilación positrón-electrón.	58
Figura 9. Esquema de adquisición de imágenes de la PET/TC.	59
Figura 10. Esquema de equipo multimodalidad PET/TC.	59
Figura 11. Imagen PET con corrección de atenuación (A) y sin corregir (B) en cortes axial (superior), coronal (medio) y sagital (inferior).	61
Figura 12. Artefacto por hipercorrección en paciente portador de prótesis de cadera metálica.	62
Figura 13. Distribución fisiológica de la 18F-fluorodesoxiglucosa.	66
Figura 14. Diferentes patrones de captación cardíaca de 18F-fluorodesoxiglucosa.	67
Figura 15. Influencia de la dieta y el ayuno en la captación fisiológica de 18F-FDG por el miocardio.	87
Figura 16. Influencia de la administración de heparina sódica en la captación fisiológica de 18F-fluorodesoxiglucosa en el miocardio.	88
Figura 17. Equipo de tomografía por emisión de positrones / tomografía computerizada (PET/TC) modelo <i>Biograph 6</i>	89
Figura 18. Esquema de la secuencia de realización de la prueba.	90
Figura 19. Desglose de radiación debido a cada parte del estudio PET/TC.	91
Figura 20. Criterio para considerar la imagen como positiva para infección.	92
Figura 21. Evaluación de la imagen no corregida mediante escala de grises.	93



Figura 22. Cálculo de la captación fisiológica de FDG en la aorta ascendente y en el parénquima hepático con administración de contraste yodado intravenoso.	94
Figura 23. Criterios para considerar la imagen sugerente de embolia.	95
Figura 24. Diagrama de flujo del estudio.	103
Figura 25. Microorganismos causales.	105
Figura 26. Diagnóstico de la endocarditis infecciosa según los criterios de Duke modificados al ingreso y el diagnóstico final por consenso del equipo experto en endocarditis, y resultados de la PET/TC.	107
Figura 27. Contribución de la PET/TC en la sospecha de complicaciones perianulares en endocarditis sobre válvulas nativas.....	109
Figura 28. PET/TC en tubos protésicos aórticos.	110
Figura 29. Diagnóstico de endocarditis en válvula mitral ¹²²	111
Figura 30. PET/TC en dispositivos intracardiacos.	112
Figura 31. Endocarditis marántica diagnosticada mediante PET/TC ¹²³	113
Figura 32. Casos de desacuerdo entre la PET/TC y la ecocardiografía.....	114
Figura 33. Reclasificación de las endocarditis teniendo en cuenta la captación de FDG en la PET/TC como criterio mayor.	115
Figura 34. Reclasificación de las endocarditis teniendo en cuenta la captación de FDG en la PET/TC como criterio mayor y las embolias como menor.....	115
Figura 35. Curvas ROC para los valores de SUV max.....	118
Figura 36. Hallazgos sugerentes de embolia séptica.	121

Índice de abreviaturas

- DIC: dispositivo intracardiaco.
- E: especificidad.
- EI: endocarditis infecciosa.
- ETE: ecocardiograma transesofágico.
- ETT: ecocardiograma transtorácico.
- EVN: endocarditis sobre válvula nativa.
- EVP: endocarditis sobre válvula protésica.
- FDG: fluorodesoxiglucosa.
- TC: tomografía computerizada.
- PET: tomografía por emisión de positrones.
- PET / TC: tomografía por emisión de positrones / tomografía computerizada.
- PV: prótesis valvular.
- RM: resonancia magnética.
- S: sensibilidad.
- SPECT/TC: tomografía computerizada por emisión monofotónica.
- SUV: *stardardized uptake value*.
- VN: válvula nativa.
- VPP: valor predictivo positivo.
- VPN: valor predictivo negativo.



1. Resumen

1. RESUMEN

Antecedentes

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad grave que conlleva una gran morbimortalidad, cuya incidencia ha aumentado en los últimos años, principalmente en pacientes ancianos¹, portadores de prótesis valvulares (PV)^{2,3} y en aquellos con dispositivos intracardiacos (DIC)⁴; y cuya mortalidad, a pesar de los grandes avances terapéuticos, ha permanecido inalterada en las últimas décadas.

El diagnóstico precoz de la enfermedad es fundamental. Permite la instauración del tratamiento antibiótico apropiado de forma temprana y evita en gran medida la aparición de las posibles complicaciones letales que pueden presentarse.

Sin embargo, la gran variedad de gérmenes causales, la posibilidad de afectación de distintas válvulas y dispositivos intracardiacos, el amplio espectro de manifestaciones clínicas y la creciente comorbilidad de los pacientes, hacen que en muchos casos el diagnóstico suponga un auténtico reto. Actualmente, éste se basa en hallazgos clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos, según los Criterios modificados de Duke (CD)⁵, que tienen una sensibilidad del 80%, aproximadamente. No obstante, la capacidad de diagnóstico en los estados iniciales de la enfermedad es bastante menor, lo que retrasa el tratamiento y por tanto aumenta la morbimortalidad de la EI. Este problema es incluso más evidente en pacientes portadores de PV y DIC, en los que la precisión diagnóstica de la ecocardiografía es menor⁶⁻⁹, que en otros escenarios.

En un intento por mejorar el diagnóstico, se han introducido nuevas técnicas de imagen metabólica y funcional¹⁰. La tomografía por emisión de positrones / tomografía computerizada con ¹⁸F-Fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG PET/TC) ha demostrado ser útil en la detección de enfermedades infecciosas, inicialmente en fiebre de origen desconocido¹⁰⁻¹¹ y más tarde en la infección de dispositivos intracardiacos y prótesis valvulares¹²⁻¹⁸, siendo incluso considerada como criterio diagnóstico mayor en las últimas Guías Clínicas de Endocarditis Infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁹. Sin embargo, no existen criterios uniformes en la interpretación de las imágenes proporcionadas por la PET/TC y los resultados obtenidos con esta técnica

hasta el momento son dispares. Además, no existen apenas datos sobre el papel que puede desempeñar en la EI sobre válvula nativa (VN), infección de tubos protésicos aórticos ni en el diagnóstico de las metástasis sépticas²⁰⁻²².

No se dispone de estudios sobre la precisión diagnóstica global de esta técnica y la utilidad de la misma en el diagnóstico de las embolias sépticas en una gran población que incluya EI sobre VN, PV y DIC. Por otra parte, hasta ahora no se ha evaluado la PET/TC en pacientes que tengan distintos posibles focos de infección.

Objetivo

Por estos motivos, el objetivo de esta tesis doctoral ha sido averiguar la utilidad de la ¹⁸F-FDG PET/TC en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con sospecha de EI en tres tipos de escenarios: prótesis valvulares (PV), válvulas nativas (VN) y dispositivos intracardiacos (DIC); en pacientes con uno o varios focos posibles de infección.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio prospectivo descriptivo no aleatorizado. Desde noviembre del 2012 hasta marzo del 2016 los pacientes ingresados en el Hospital Clínico San Carlos con sospecha de EI o infección de un dispositivo intracardíaco y que no tuvieran criterios de exclusión (principalmente contraindicaciones para realizar la PET/TC o en mala situación hemodinámica) fueron incluidos.

En todos los pacientes se realizó una evaluación clínica exhaustiva y un ecocardiograma tanto transtorácico como transesofágico. Cada foco con sospecha de infección fue evaluado de forma independiente. Con estos datos y según los Criterios Modificados de Duke se clasificaron los posibles focos de infección como EI *definitiva, posible o rechazada*.

La PET/TC se realizó lo antes posible una vez sentado el diagnóstico de sospecha.

El patrón oro fue anatómico en los pacientes intervenidos quirúrgicamente o en aquellos en los que se hizo necropsia. Cuando no estuvo disponible se consideró como

patrón oro un diagnóstico clínico final establecido por el equipo experto en EI tras seis meses de seguimiento en la consulta de endocarditis del Hospital Clínico San Carlos.

Resultados

Se incluyeron noventa y cinco pacientes con 139 posibles focos de infección: 77 PV, 34 VN y 28 DIC.

Los CD modificados al ingreso categorizaron 60 focos como EI definitivas, 50 como EI posible y en 29 focos se rechazó el diagnóstico de EI. El ecocardiograma fue positivo en el 55% de los focos y la PET/TC en el 59%. La EI fue confirmada anatómicamente en 46 focos y por consenso en 25 de los 139 focos posibles. La sensibilidad (S) y especificidad (E) del ecocardiograma comparada con el diagnóstico final fueron del 82% y del 74%, mientras que las de la PET/TC fueron 83% y 66% respectivamente. En el grupo de las PV la PET/TC tuvo una S y E del 98% y 57% respectivamente; en las VN 48% y 85%; y en los DIC 100% y 72% para infección local de la bolsa y 56% y 95% para el diagnóstico de EI asociada a DIC.

Ambas técnicas fueron concordantes en el 63% de los casos (Kappa 0.18). En los casos en los que hubo desacuerdo, la PET/TC realizó un diagnóstico de infección en 7 focos y la descartó en 15.

Teniendo en cuenta la captación patológica de radiotrazador como criterio mayor, la S de los CD aumentó del 75% al 87%, con un descenso de la especificidad del 90% al 77%. Si además de eso se consideraron las embolias detectadas mediante la PET/TC como criterio menor, la S y E fueron del 90% y 71%, respectivamente.

En cuanto a la interpretación de la PET/TC, se consideró positiva de forma visual toda aquella captación de FDG que persistía en la imagen no corregida para atenuación. En el análisis semicuantitativo con el *Standardized Uptake Value* (SUV), un valor de SUV max ≥ 3.45 identificó focos con infección definitiva con una S del 73% y E del 55% para todo tipo de válvulas y dispositivos, con un área bajo la curva de 0.69. En las prótesis, un valor de SUV max de 4.45 capaz de discriminar los focos positivos con una S del 78% y una E del 64% con un área bajo la curva de 0.86.

Varios factores clínicos se relacionaron con la aparición de falsos positivos (hemocultivos negativos) y falsos negativos (válvulas nativas, foco aórtico y *S. bovis*),

pero sorprendentemente no influyó el tiempo que lleva el paciente con el tratamiento antibiótico.

Por último, se detectaron embolias sépticas en 37 localizaciones, principalmente en el bazo, pero fueron más relevantes las encontradas en pulmón, ya que confirmaron el diagnóstico de EI sobre DIC, y en la columna vertebral por su impacto clínico. Además, se diagnosticaron otras infecciones en 13 pacientes, suponiendo en algún caso diagnóstico alternativo en pacientes con sospecha de EI; y neoplasias en 12, siendo 7 no conocidos y detectando metástasis desconocidas en dos pacientes y recaída en uno.

Discusión

Las principales fortalezas de este estudio son las siguientes: 1. Este trabajo ha analizado el papel de la 18F-FDG PET/TC en la EI en todo tipo de focos, incluyendo válvulas nativas. 2. Hasta la fecha, es el estudio que mayor número de focos potenciales de infección ha examinado. 3. En casi la mitad de los focos se obtuvo un diagnóstico anatómico final que se consideró como patrón oro, lo que lo diferencia de los estudios previos en los que únicamente se había considerado un diagnóstico clínico final acordado por el equipo experto en endocarditis. 4. En la práctica clínica habitual, es común encontrar pacientes con sospecha de EI en más de un foco (26 pacientes en esta serie). Por ese motivo, en esta tesis doctoral el análisis se llevó a cabo en los distintos focos de infección y no en cada paciente como se había realizado en estudios previos.

En este estudio llama la atención la buena capacidad diagnóstica de los criterios de Duke al ingreso, con unos valores globales de S del 75% y E del 90%, siendo 80% y 89% en PV y DIC. Una posible explicación para esta buena capacidad es el uso del criterio anatómico como patrón oro en un porcentaje elevado de casos, así como la realización de ecocardiograma transesofágico en la mayoría de pacientes en nuestro centro y con buena rentabilidad diagnóstica.

En el subgrupo de PV, la S de la PET/TC fue mejor que en los estudios realizados hasta ahora (97%), pero a expensas de una menor especificidad. Según estos datos, esta técnica puede proporcionar un diagnóstico precoz en estos pacientes, así como descartar infección de una forma razonable ya que su valor predictivo negativo es muy alto.

Además, por primera vez se han analizado los dos tipos de prótesis por separado, encontrando una mejor especificidad en las prótesis biológicas (69% vs. 48% en las mecánicas).

En cuanto a la infección de DIC, la PET/TC mostró muy buena especificidad (95%) pero baja sensibilidad (56%) para el diagnóstico de EI asociada a DIC. Sin embargo, para el diagnóstico de infección asociada a la bolsa del dispositivo la sensibilidad fue del 100%, con una especificidad del 72%. Nuevamente, estos resultados indican que ante una PET/CT negativa la probabilidad de infección de la bolsa es mínima, mientras que un resultado positivo en los cables prácticamente confirma EI.

En el grupo de válvulas nativas, los resultados del presente análisis ponen claramente de manifiesto una mejor sensibilidad del ecocardiograma frente a la PET/TC (95% vs. 48%), aunque la especificidad de la PET/TC es aceptable (85%). A diferencia de lo que ocurre en las PV y los DIC, la PET/TC parece tener más valor cuando se observa captación patológica, debido a su alto valor predictivo positivo. Por lo tanto, esta prueba podría ser útil en pacientes con imágenes dudosas en el ecocardiograma, como puede ser el caso de trombos o válvulas calcificadas, para confirmar o descartar EI. De hecho, en este estudio permitió descartar infección en varios casos, evitando tratamientos antibióticos prolongados y reduciendo la estancia hospitalaria.

En cuanto a la repercusión de la PET/TC en los criterios de Duke; la captación patológica en el foco tenida en cuenta como criterio mayor y la detección de embolias como criterio menor, mejoró la sensibilidad de los mismos (del 75% al 90% de forma global, del 88% al 98% en PV y del 56% al 78% en DIC). No obstante, esta mejora fue menos significativa que en los estudios previos, probablemente debido en gran parte a la buena sensibilidad de los criterios de Duke al ingreso en nuestra población comparada con las previas, como ya se mencionó previamente.

Por otra parte, en el grupo de PV la especificidad disminuyó considerablemente (de forma similar a lo descrito en dichos estudios), lo que podría suponer un riesgo de diagnosticar erróneamente EI en individuos que no la presentan y por tanto someterlos a los riesgos de un tratamiento innecesario. Es fundamental contar con un equipo experto en Endocarditis que incluya a un especialista en Medicina Nuclear para minimizar el riesgo en lo posible.

Centrando la atención en el análisis semicuantitativo, han sido varios los estudios que han pretendido establecer un valor de corte del SUV max a partir del cual discriminar entre captaciones patológicas o falsos positivos, la mayoría de ellos en pacientes portadores de prótesis, con resultados dispares. En este estudio se obtuvo un punto de corte del valor de SUV max ≥ 3.45 (S del 73% y una E del 55%) para el grupo global, y ≥ 4.45 (S del 78% y una E del 64%) en PV. También se han encontrado diferencias significativas en el valor mediano del SUV max en focos clasificados según los criterios de Duke al ingreso como EI definitiva y EI rechazada (5.0 ± 3.2 vs. 2.8 ± 2.4 ; $p=0.03$). Los valores más altos las EI clasificadas inicialmente como definitivas, podrían explicarse porque en la mayoría de las ocasiones la infección se confirmó y por tanto tiene sentido que en el PET/TC a priori la captación de radiotrazador fuera mayor. En este aspecto, se llevó a cabo un análisis del SUV max en función del diagnóstico final, confirmando diferencias significativas entre focos con infección confirmada (5.0 ± 3.2) y aquellos con infección rechazada (2.8 ± 2.4). Sin embargo, parece que el verdadero valor del SUV max podría hallarse en distinguir las EI posibles ya que es en este subgrupo en el que la PET/TC puede proporcionar información clínica más útil. Lo que no se ha conseguido demostrar es que existan diferencias significativas en el SUV max entre VP y FP (6.0 vs. 5.0 , $p=0.2$). Dicho de otro modo, no hay un valor umbral de SUV max que permita distinguir las prótesis infectadas de las que no lo están. Con la información disponible y los datos obtenidos en esta tesis doctoral, considero que el estudio PET no se reduce únicamente a valores numéricos de SUV, si no que detrás de los mismos siempre debe estar un médico experto en la materia y especialista en Medicina Nuclear para interpretar correctamente dichas imágenes y establecer un diagnóstico por imagen que ayude al clínico en el tratamiento de cada paciente. No obstante, sería muy recomendable la realización de registros multicéntricos con el fin de conseguir la máxima estandarización posible que permita en el futuro poder extrapolar a la práctica clínica los valores de SUV max y SUV ratio per se y poder utilizarlos de una forma más fiable.

Esta labor será difícil dado que la PET/TC es una prueba metabólica que detecta estados inflamatorios-infecciosos y son múltiples los factores que pueden alterar el resultado de la misma. Por una parte, existen factores que pueden aumentar la

incidencia de falsos negativos. En esta tesis fueron más comunes en válvulas nativas, en focos aórticos y cuando la infección era producida por *S. bovis*. Es importante resaltar que no se encontraron diferencias en la capacidad diagnóstica de la PET/TC en función del tiempo de tratamiento antibiótico ni en función del estado inflamatorio, medido mediante marcadores en sangre periférica. Por otra parte, hay factores que pueden aumentar la incidencia de falsos positivos, el más común es la implantación reciente de PV o DIC, que en esta tesis no se pudieron demostrar ya que esos pacientes fueron excluidos, salvo una paciente con un implante reciente de DIC que mostró captación sugerente de infección que fue confirmada. En este aspecto, varios autores han sugerido que no hay necesidad de esperar un tiempo ya que se han descrito varios casos de verdaderos negativos que confirman que la PET/TC es capaz de descartar infección en fases tempranas tras la cirugía. Otros factores que se han relacionado con los FP son: el pegamento usado en cirugía cardíaca *Bioglue* compuesto por una mezcla de albúmina bovina y glutaraldehído, que se utilizó en dos de los pacientes del estudio que mostraron captación a nivel de la esternotomía sin datos de infección; y una preparación inadecuada para disminuir la captación fisiológica de ^{18}F -FDG en el corazón. Con este fin, todos los pacientes llevaron a cabo una dieta pobre en carbohidratos y al menos 6 horas de ayuno. Además, puesto que algunos grupos de investigadores habían descrito una mayor supresión del miocardio administrando heparina sódica, que disminuye el metabolismo de la glucosa en este tejido y aumenta el metabolismo graso, se utilizó en todos los casos que fue posible, sin evidenciar ninguna complicación hemorrágica. Lo que sí se demostró fue un mayor número de FP en pacientes con hemocultivos negativos (la mayoría por tanto no infectados), especialmente cuando el valor del SUV max era bajo.

En los pacientes con antecedente de recambio de válvula aórtica y aorta ascendente con tubo protésico incluidos en el estudio, la infección solo fue confirmada en un paciente con captación parcheada mientras que los que mostraron captación global en toda la pared aórtica fueron considerados falsos positivos, lo que concuerda con lo apuntado en series de casos previas.

Por último, la PET/TC fue capaz de identificar embolias en el 36% de los pacientes, lo cual fue clínicamente relevante especialmente en pacientes con nuevas embolias a

pesar del tratamiento antibiótico, ya que supuso una indicación quirúrgica. Además, se detectaron infecciones extra-cardiacas que incluso fueron diagnóstico alternativo en pacientes con sospecha de EI posible en los que de otro modo hubiera sido difícil descartar la enfermedad; y tumores, muchos de ellos desconocidos hasta ese momento, lo cual modificó el pronóstico tanto de la propia enfermedad tumoral (en algunos pacientes el diagnóstico fue precoz), como de la endocarditis infecciosa, ya que hubo que ser por lo general más agresivo para acortar los tiempos de espera para el tratamiento oncológico.

Para finalizar, este estudio tiene varias limitaciones que deben ser señaladas. Aunque el patrón oro fue el criterio anatómico en el 44% de los casos, se utilizó un diagnóstico clínico final establecido por consenso del equipo experto en endocarditis en más de la mitad de los focos, el cual no fue ciego a los resultados de la PET/TC ya que aportaba información relevante para el tratamiento de los pacientes. Además, pueden existir sesgos de selección ya que sólo se dispone de información anatómica en aquellos casos considerados positivos y que fueron sometidos a cirugía; y la prueba no fue realizada en aquellos pacientes con enfermedad grave e inestabilidad hemodinámica, en aquellos que requirieron cirugía emergente o estancia en Unidad de Cuidados Intensivos; en los que probablemente se hubieran obtenido los mejores resultados de la prueba. Además, no se puede descartar completamente la presencia de cierto grado de variabilidad en la preparación de la prueba y las embolias cerebrales no se pueden diagnosticar con precisión mediante esta técnica.

Conclusiones

El presente estudio es el que mayor número de focos ha incluido hasta la fecha para analizar la utilidad de la PET/TC en el diagnóstico de la EI sobre todo tipo de focos, incluyendo válvulas nativas, en pacientes con varios posibles focos cardiacos de infección.

Efectivamente, se trata de una técnica útil para el diagnóstico de EI, con una sensibilidad y especificidad global del 83% y 66% respectivamente.

La especificidad obtenida en esta tesis es menor que la descrita en estudios previos.

Es especialmente útil en prótesis valvulares, mostrando en este grupo una sensibilidad del 98% y una especificidad del 57%.

Dentro de las prótesis, la especificidad es mayor en las biológicas.

En las válvulas nativas, los resultados no son tan prometedores, siendo en este caso una técnica más específica que sensible.

En el caso de los dispositivos intracardiacos, la PET/TC resultó una técnica muy sensible para la detección de infección local de la bolsa del generador (sensibilidad 100%, especificidad 72%); y muy específica para el diagnóstico de endocarditis asociada a DIC (sensibilidad 56%, especificidad 95%).

En los pacientes con recambio aórtico por tubo valvulado, se observó que aquellos casos en los que la captación de radiotrazador era parcheada correspondían a infección de la prótesis, mientras que en los que la captación era difusa se debía a inflamación.

Los hallazgos de la PET/TC y la ecocardiografía fueron concordantes en el 63% de los focos.

La PET/TC fue capaz de realizar un diagnóstico precoz en pacientes con prótesis y en la bolsa de dispositivos intracardiacos. Por otra parte, descartó EI de una forma más temprana, en pacientes con imágenes sugerentes de vegetación en la ecocardiografía; y en los que finalmente el diagnóstico de EI se rechazó (pacientes con trombo, restos quirúrgicos, fibroadenoma, fibroelastoma y endocarditis marántica).

Por otra parte, esta técnica es útil en el diagnóstico de embolias sépticas, cuyo hallazgo puede suponer en algunos casos indicación de cirugía.

Considerando la captación de ^{18}F -FDG en el foco de sospecha como criterio diagnóstico mayor y las embolias como criterio menor, la sensibilidad aumentó hasta el 90%, con una disminución de la especificidad hasta el 71%.

En cuanto al análisis cuantitativo de la captación, el valor más óptimo de SUV max para el diagnóstico de captación patológica fue $\geq 3,45$ en global y 4,45 en prótesis.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor del SUV en función del diagnóstico realizado con los criterios de Duke al ingreso (mayor en las

definitivas), en función del diagnóstico final (mayor en infecciones confirmadas) y en función del tipo de foco (mayor en las prótesis).

Los falsos negativos fueron más comunes en válvulas nativas y los falsos positivos en pacientes con hemocultivos negativos. Sorprendentemente la duración del tratamiento antibiótico previo a la prueba no influyó en los resultados de la misma.

Además, la PET/TC permitió diagnosticar patología tumoral, lo que fue más relevante en los casos en los que el diagnóstico se hizo *de novo* y en aquellos en los que se encontraron metástasis; influyendo algunas veces en el tratamiento.

Por último, la PET/TC detectó focos de infección extracardíacos, estableciendo diagnósticos alternativos en aquellos casos de EI posibles.

ABSTRACT

Introduction

Infective endocarditis (IE) is a life-threatening disease which carries high mortality and morbidity. Its incidence has risen in the last years, mainly in old patients¹, those with prosthetic valves (PV) and cardiac devices (CD). Moreover, despite the advances in therapeutic options, its mortality has remained unchanged in the last decades.

Early diagnosis is crucial to make a correct management of the disease, allowing an early start of antibiotic treatment and avoiding the appearance of complications.

However, the wide variety of causal microorganism, the possibility of infection of several valves and CD, the wide range of clinical presentation and the increasing comorbidities of patients, make diagnosis a challenge. Nowadays, diagnosis is based on clinical, microbiological and echocardiographic findings, according to the modified Duke Criteria (DC)⁵, which have a sensitivity of 80% at the end of follow-up. Nevertheless, its ability to recognize the disease in its early stages is worse, leading to delay in treatment and therefore to higher morbidity and mortality. This problem is even more evident in patients with PV and CD because the diagnostic performance of echocardiography in these patients is lower⁶⁻⁹.

To improve diagnosis, new metabolic and functional image techniques have been introduced¹⁰. The positron emission tomography / computed tomography with ¹⁸F-fluorodesoxyglucose (¹⁸F-FDG PET/CT) has been proved to be useful in the diagnosis of infectious diseases, septic patients in fever of unknown origin¹⁰ and later in infection of CD an PV¹¹⁻¹⁸. The last Guidelines of IE of the European Society of Cardiology considered PET/CT as a mayor diagnostic Criteria of IE¹⁹. However, there are no uniform criteria in the interpretation of PET/CT images and the results up to date are very different among groups. Moreover, data on the usefulness of this technique in native valves (NV), prosthetic aortic tube infections and in the diagnosis of embolism are scarce²⁰⁻²².

There are no studies evaluating the diagnostic accuracy of this technique and its usefulness in the diagnosis of septic embolisms in a large population including patients

with NV, PV and CD. Additionally, PET/CT has not been evaluated in patients with different possible foci of infection.

Objective

The aim of this doctoral thesis was to determine the usefulness of ^{18}F -FDG PET/CT in the diagnosis and treatment of patients with suspicion of IE in three different scenarios: prosthetic valves (PV), native valves (NV) and electronic cardiac devices (ECD); in patients with one or more possible foci of infection.

Material and methods

A prospective and descriptive non-randomized study was developed from November 2012 to March 2016. All patients admitted to the Hospital Clínico San Carlos with suspicion of IE or cardiac device infection without exclusion criteria (mainly contraindications to perform the PET/CT or haemodynamic instability) were included.

All patients were clinically evaluated and echocardiography (transthoracic and transesophageal) was performed. Each focus with possible infection was independently evaluated. According to DC foci were classified in *definite*, *possible* or *rejected* IE.

PET/CT was performed as soon as possible. Anatomy was the gold standard for diagnosis in patients in which surgery or necropsy was performed. In the rest of patients, a clinical consensus was established by the Endocarditis Team after six months of follow-up.

Results

Ninety-five patients with 139 possible foci of infection (77 PV, 34 NV and 28 ECD) were included.

Modified DC at admission categorized 60 foci as definite, 50 as possible and 29 were rejected. Echocardiography was positive in 55% and PET/CT in 59%. IE was anatomically confirmed in 46 foci and by clinical consensus in 25.

Sensitivity (S) and Specificity (Sp) of echocardiography compared with final diagnosis were 82% and 74%, while those of PET/CT were 83% and 66% in global, 98%/57% for PV, 48%/85% for NV and in ECD 100%/72% for local device infection and 56%/95% for cardiac device-related infective endocarditis.

Both techniques were concordant in 63% of foci (Kappa 0.18). Among cases of disagreement, PET/CT made an earlier diagnosis of infection in 7 and rule it out in 15.

Adding PET/CT uptake as a major criterion, S of DC increased from 75 to 90% but Sp decreased from 90% to 77%. Considering PET/CT uptake as a major criterion and embolism as a minor, S and Sp were 90% and 71%, respectively.

Regarding PET/CT images, FDG uptake persisting in the non-corrected image for attenuation was considered positive. In the semiquantitative analysis, a standardized uptake value (SUV) max ≥ 3.45 identified definite positive foci with a S of 73% and Sp of 55% in all types of foci with an area under the curve of 0.69. For prostheses, a SUV max of 4.45 identified positive foci with a S of 78% and Sp of 64%, with an area under the curve of 0.86.

Several clinical factors were related with the incidence of false positives (negative blood cultures) and false negatives (native valves, aortic focus, *S. bovis*), but surprisingly the test was not affected by the duration of antibiotic treatment.

Finally, septic embolisms were detected in 37 locations, mainly in the spleen. Those located in the lung were more clinically relevant as they confirmed ECD infection. Vertebral embolisms were important because of their clinical impact. Moreover, other infections were diagnosed in 13 patients, being in some cases an alternative diagnosis of IE. Malignancies were detected in 12, seven of them unknown. Unknown metastasis were found in two patients and tumour relapse in one case.

Discussion

The main strengths of this work are: 1. This study has analysed the role of 18F-FDG PET/CT in all types of IE, including NV; 2. It is the one that more potential foci of infection has examined. 3. In almost half of them, anatomy was the gold standard, and 4. In clinical practice, it is common for a patient with suspected IE to have more than one potential focus of infection (26 patients in this series). For this reason, in the herein doctoral thesis

the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT was studied according to the different potential foci of infection and not patient per patient.

In this study, the good diagnostic efficiency of Duke Criteria at admission must be highlighted (S of 75% and Sp of 90% in the global group, and 80% and 89% in PV and ECD). A possible explanation could be the anatomical gold standard in a high percentage of foci and the performance of transoesophageal echocardiography in the majority of patients, with a good diagnostic efficiency.

In the group of prostheses, the S of PET/CT was better than in previous studies (97%), but with lower specificity. According to these results, this technique can help to make an early diagnose and rule out the infection as the negative predictive value is very high.

Moreover, it is the first time that the two types of prostheses have been separately analyzed. A better specificity was found in biologic PV (69% vs. 48% in mechanical PV).

Regarding cardiac ECD infection, PET/CT obtained good specificity (95%) but low specificity (56%) for cardiac implantable electronic devices-infective endocarditis (CIED-IE) diagnosis. However, for local device infection sensitivity and specificity were 100% and 72% respectively. Once more, these results show that with a negative PET/CT, the probability of local infection is very low; while a positive result in the leads virtually confirms CIED-IE.

In native valves, the results of the analysis show a better sensitivity of echocardiogram than PET/CT (95% vs. 48%), although PET/CT specificity is acceptable (85%). Unlike in PV and ECD, PET/CT is more useful when a pathologic uptake is observed, as it has a high positive predictive value. Therefore, this technique could be especially useful when the echocardiographic images are doubtful, as for example thrombi or calcified valves. In fact, this study allowed us to rule out infection in several cases, and avoided long antibiotic treatments.

Concerning the added diagnostic value of 18F-FDG PET/CT to the modified DC; introducing 18F-FDG PET/CT uptake as a major criterion and detection of peripheral embolisms as a minor criterion, improved substantially the sensitivity of DC in our population, from 88% to 98% in PV and from 56% to 78% in ECD. Nevertheless, this

improvement was less significant than in previous studies, probably due to the good sensitivity of DC at admission in our cohort

In PV, specificity considerably decreased (like in previous studies). That could lead to misdiagnosed IE in patients who are healthy and expose them to unnecessary treatments. It is paramount to have an Endocarditis Team in which a Nuclear Medicine specialist is included, so the risk minimizes.

Focusing in semiquantitative analysis, several studies have tried to establish a SUV max value able to distinguish pathologic uptakes from false positives, the majority in PV, obtaining different results. In this thesis, the best cut-off value for diagnosis of IE was a SUV max ≥ 3.45 (S of 73% and Sp of 55%) for the global group, and ≥ 4.45 (S of 78% and Sp of 64%) for PV. Moreover, significant differences have been found between foci classified as definite IE at admission and those classified as rejected IE (5.0 ± 3.2 vs. 2.8 ± 2.4 ; $p=0.03$). The higher values of SUV in definite IE could be explained as in the majority infection was confirmed, therefore radiolabelled uptake could be a priori higher. In this respect, an analysis according to the final diagnosis was developed, finding significant differences between foci with confirmed infection (5.0 ± 3.2) and those with rejected infection (2.8 ± 2.4). However, the truly value of SUV max could be to be able to distinguish the possible IE, as PET/CT can bring more useful clinical information in this group. No significant differences in SUV max value between true positives and false positives (6.0 vs. 5.0 , $p=0.2$) were found. That means that there is not a cut-off value of SUV max that allows to distinguish infected PV. Considering all the information and the results of these thesis, I considered that SUV values aisled are not useful, but an expert in IE and a Nuclear Medicine specialist must establish a diagnose that helps in the treatment of each patient. Nevertheless, multicentric studies could achieve an standardization that allows in the future can use SUV max and SUV ratio values per se.

This labour would be difficult as PET/CT detect inflammation and infection, and several factors can alter the result. On the one hand, there are factors that can contribute to false negatives. Native valves, aortic foci and *S.bovis* infection were found in this study. Surprisingly, we did not find any association between the rate of false negative results and the length of antibiotic treatment before performing PET/CT, neither with laboratory inflammatory parameters. On the other hand, there are factors

that can produce false positives. The most common is the recent implantation of PV or ECD. In this thesis, this could not be analysed as patients with recent surgery were excluded, except a patient with a recent ECD implantation in which PET/CT showed pathologic uptake and infection was confirmed. Several authors suggest that there is no need to wait as true negative findings have been described before this period. Other factors are: the *BioGlue* surgical adhesive (mixture of bovine serum albumin and glutaraldehyde), used in two patients and both exhibited ^{18}F -FDG uptake in the surgical sternotomy without signs of IE; and an incorrect preparation to reduce the physiological cardiac uptake of ^{18}F -FDG. To this end, patients followed a low-carbohydrate high-fat diet and fasted at least 6 hours. Moreover, as some cases have shown a best myocardial suppression with heparine, this was used when possible. No haemorrhagic complications were reported. A higher number of false positives in patients with negative blood cultures was found, especially when the SUV max value was low.

In patients with aortic prosthetic grafts, infection was only confirmed in one with patched uptakes. This observation is consistent with the results of other recent investigations.

Finally, PET/CT was able to detect embolisms in 36% of patients. This was especially relevant in patients in which new emboli despite antibiotic treatment were found, as it supposed surgical indication. In addition, extracardiac infections were found, being in some cases an alternative diagnose in patients with IE suspicion: Tumours were also diagnosed, much of them unknown, what modified the prognosis of the cancer (in some patients PET/TC made an early diagnose) and of the IE as more aggressive treatments were required to reduce the time to start oncologic treatment.

Limitations must be mentioned. First, although the anatomical gold standard was present in 44% of all potential foci, clinical consensus was employed in approximately half of the foci. The Endocarditis Team was not blind to the PET/CT results, as they were relevant for patient's management. Moreover, selection bias can be present. Anatomic information is only available in those cases considered positives, and PET/CT was not performed in patients with severe disease, in which it would have probably had the best performance. Variability in preparation of ^{18}F -FDG PET/CT cannot be definitively

excluded and the presence of brain embolisms might be underestimated, as the high brain metabolic activity in normal conditions restrains the visualization of these lesions.

Conclusions

The present study is the largest in analysing the usefulness of PET/CT in diagnosis of IE in all kind of intracardiac foci, including NV.

Indeed, PET/CT is a useful tool for diagnosing IE, with a global sensitivity and specificity of 83% and 66%, being the specificity lower than in previous studies.

PET/CT is especially useful in PV, in which S and Sp are 98% and 57%. It is more specific in biologic PV.

In NV, results are not so promising, and in this group PET/CT is more specific.

In the group of ECD, PET/CT showed more sensitivity in local deviced infection (S 100%, Sp 72%) and more specificity in the diagnosis of cardiac device-related infective endocarditis (S 56%, Sp 95%).

In patients with aortic prosthetic grafts, infection was only confirmed in those with patched uptakes.

PET/CT and echocardiography results were concordant in 63% of foci.

PET/CT was able to establish an early diagnosis in patients with PV and in local device infection. Moreover, it ruled out infection in patients with images in echocardiography suggesting vegetations (thrombi, strands after surgery, fibroadenoma, fibroelastoma and marantic endocarditis).

Furthermore, this tool is useful in the diagnosis of septic embolisms, which sometimes are an indication for surgical treatment.

The addition of ¹⁸F-FDG uptake in the focus as mayor criterion and embolism as minor criterion to Duke Criteria, increased the sensitivity to 90%, although led to reduce specificity to 71%.

The most suitable cut-off value of SUV max was ≥ 3.45 in global and 4.45 for PV.

Differences in SUV max values were found regarding to the diagnosis established by Duke Criteria at admission (higher in definite foci), final diagnosis (higher in confirmed infections) and kind of focus (higher in PV).

False negatives were more common in NV and false positives in patients with negative blood cultures. Surprisingly, the duration of antibiotic treatment before PET/CT did not affect the results.

Moreover, PET/CT allowed to diagnose tumours, being more important in new cases and in those in which metastasis were found.

Finally, PET/CT found extra-cardiac infections which were sometimes alternative diagnosis for possible IE.

2. Introducción

2. INTRODUCCIÓN

2.1. **ENDOCARDITIS INFECCIOSA**

I. DEFINICIÓN

El término *endocarditis infecciosa* (EI) define la infección del endocardio, tanto mural como valvular, por microorganismos, generalmente bacterias y hongos²³. No puede considerarse por tanto una única enfermedad, sino un grupo de infecciones que tienen en común la afectación del endocardio²⁴.

La lesión característica de la EI es la vegetación, una masa compuesta de plaquetas, fibrina, microorganismos y células inflamatorias²⁵. Ésta se localiza predominantemente en las válvulas cardiacas, pero también puede afectar al endocardio mural, principalmente si se encuentra dañado, y asentarse sobre anomalías congénitas. Además, puede localizarse en prótesis valvulares y en dispositivos intracardiacos.

II. HISTORIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La primera definición de la EI data de 1554, en el libro "*Medicina*" del francés Jean François Fernel²⁶. Casi dos siglos más tarde, en 1709, Giovanni Lancisi recogió una descripción más completa de las lesiones en su libro "*De Subitaneis Mortibus*". Posteriormente, durante los siglos XVIII y XIX autores como Morgagni y Covisart reseñaron esta patología. A mediados del siglo XIX, varios investigadores, entre los que cabe destacar a Rokitansky, Winge, Virchow y Kirkes, establecieron su origen infeccioso y la relación con las embolias. Pero el término de endocarditis como tal se lo debemos a sir William Osler, quien en 1885 realizó la primera revisión de trabajos publicados por otros autores en revistas de ginecología y cirugía, y se refirió a esta enfermedad como *Endocarditis Maligna*²⁷. La mayoría de los pacientes descritos por Osler eran jóvenes con enfermedad valvular cardíaca de origen reumático infectados por estreptococos, y durante muchos años fue este grupo de población el más afectado por la enfermedad.

Sin embargo, la epidemiología de la enfermedad ha ido cambiando, principalmente en los países desarrollados, en los que en la actualidad la población más

afectada son los ancianos sin enfermedad valvular conocida¹ o con prótesis valvulares². A este cambio del perfil epidemiológico se suma un cambio en el perfil microbiológico, y a todo ello han contribuido diversos factores.

En primer lugar, la introducción de antibióticos, que si bien es verdad que en un principio contribuyeron a la disminución de la incidencia de fiebre reumática y por tanto de endocarditis estreptocócica en pacientes con enfermedad valvular reumática; más tarde su abuso favoreció la aparición de gérmenes resistentes más difíciles de tratar.

Por otra parte, el desarrollo de la circulación extracorpórea y con ello del recambio valvular, permitió mejorar la supervivencia de pacientes con cardiopatías y también de aquellos con EI. No obstante, no estuvo exento de efectos deletéreos y trajo consigo la aparición de endocarditis sobre la válvula protésica, causada en su mayor parte por estafilococos, con una elevada mortalidad.

Además, el aumento de la esperanza de vida en países desarrollados ha conllevado un aumento de las valvulopatías degenerativas y de pacientes portadores de prótesis valvulares. Cabe destacar que en estos pacientes, con mayor prevalencia de enfermedades de los aparatos digestivo y genitourinario, se ha constatado un aumento de EI por enterococo.

A todo ello hay que añadir que actualmente existe un imparable número creciente de pacientes sometidos a procedimientos invasivos (entre los que se encuentran la inserción de catéteres venosos, las intervenciones quirúrgicas y el sondaje urinario), que motiva un alto porcentaje de EI adquirida en relación con cuidados sanitarios, y cuyo germen principal es el estafilococo.

Existe además un grupo de endocarditis relacionada con el uso de drogas por vía parenteral, cuya mayor incidencia se dio en las décadas de 1980 y 1990, pero que actualmente representa una proporción mínima.

Asimismo, existen una serie de cardiopatías congénitas que se asocian a EI. Entre ellas, cabe mencionar: la tetralogía de Fallot, la comunicación interventricular, las valvulopatías aórticas, el *ductus arterioso persistente*, la coartación aórtica, la estenosis y atresia pulmonares, el prolapso de la válvula mitral y la transposición de los grandes vasos; pero la más frecuente es la válvula aórtica bicúspide, que es la cardiopatía

congénita más común en adultos. Otras patologías que se pueden complicar con una EI son la miocardiopatía hipertrófica obstructiva y el prolapso de la válvula mitral.

En cuanto a la incidencia real de la EI, es difícil de establecer, debido principalmente a las diferencias geográficas, pero en estudios poblacionales de distintos países, se sitúa entre 3-10 episodios/100.000 personas-año^{1,28-31}. Existe un aumento de la incidencia con la edad, dándose el pico máximo en la década de los 70-80 años (14.5 episodios/100.000 personas-año). Se afectan más los varones que las mujeres (proporción 2:1).

A pesar de este cambio epidemiológico y de los grandes avances terapéuticos, hay algo que ha permanecido invariable en las últimas décadas: la mortalidad. La mortalidad intrahospitalaria es de un 15-20 % y al año de seguimiento puede alcanzar el 40%^{1,32}.

III. CLASIFICACIÓN

Existen diversas clasificaciones en función de la cronología, la anatomía, la presencia de material protésico y la forma de adquisición, entre otras.

El término "*endocarditis aguda*" suele hacer referencia a episodios de EI de presentación y evolución rápidas, y que, habitualmente, se acompañan de manifestaciones clínicas graves. Son debidos a gérmenes virulentos como *S. aureus* y *S. pyogenes*. Por el contrario, la expresión "*endocarditis subaguda*" se reserva para procesos causados por microorganismos menos virulentos, como los enterococos y los estreptococos del grupo viridans.

En cuanto a la localización anatómica, se divide en *izquierda* y *derecha*. Es también importante reseñar si existe material protésico o dispositivos, lo que permite distinguir tres grupos de EI: sobre *válvula nativa* (EVN), sobre *válvula protésica* (EVP), que a su vez puede ser precoz (< 1 año desde su implante) o tardía (tras el primer año); y *asociada a dispositivos intracardiacos* (marcapasos o desfibriladores automáticos implantables).

Teniendo en cuenta la forma de adquisición, la EI se divide en *asociada a drogas por vía parenteral*, *adquirida en la comunidad* y *asociada a cuidados sanitarios*, la cual incluye la nosocomial (aparece tras 48 horas de ingreso hospitalario) y la no nosocomial (principalmente en pacientes en hemodiálisis, quimioterapia o ingresados en residencias y centros de media-larga estancia).

Además, se define como *El activa* si el paciente presenta fiebre persistente y cultivos positivos, está con tratamiento antibiótico o existe evidencia histopatológica de patología inflamatoria activa.

Por último, cuando se habla de recurrencia, se debe distinguir entre *recaída* (nuevo episodio de EI producido por el mismo germen en menos de 6 meses tras el episodio inicial) y *reinfección* (por otro germen o tras 6 meses del episodio inicial si se desconoce el microorganismo)³³.

Pero, si bien esta terminología es útil, lo más adecuado es definir la EI por su germen causal, ya que la etiología microbiana es fundamental en el tratamiento y pronóstico del paciente.

IV. ETIOLOGÍA

Son muchos los microorganismos que pueden producir EI, principalmente las bacterias (tanto facultativas como anaerobias), pero también los hongos. En su mayoría son microorganismos biotas, que habitan en los nichos ecológicos del cuerpo humano y casi el 80% están producidas por tres grandes grupos de bacterias con gran capacidad de adhesión al endocardio: estafilococos, estreptococos y enterococos³⁴.

a) Estafilococos

S. aureus es el germen causante de EI más común en países desarrollados, en gran parte debido a la asistencia sanitaria, a los procedimientos invasivos y al uso de drogas por vía parenteral. Aproximadamente un 10% de los pacientes que presentan bacteriemia por este microorganismo desarrollan EI, que es más agresiva que la producida por otros gérmenes y presenta embolias con mayor frecuencia. En este grupo cada vez adquieren mayor importancia las cepas resistentes a la meticilina, que afectan sobre todo a pacientes con EI nosocomial sobre dispositivos intracardiacos o prótesis valvulares.

En relación con los cuidados sanitarios, los estafilococos coagulasa negativos, principalmente *S. epidermidis*, se han perfilado como una causa emergente de EI tanto protésica como sobre VN.

b) Estreptococos y enterococos

Los estreptococos orales, conocidos normalmente como estreptococos del grupo *viridans*, constituyen un grupo heterogéneo de microorganismos que normalmente son sensibles a la penicilina. Los más comunes son *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius* y *S. mutans*.

Los estreptococos pertenecientes al grupo *S. milleri* o *S. anginosus*, entre los que se incluyen *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*, tienden a formar abscesos y producen infección diseminada, lo que en ocasiones obliga a prolongar el tratamiento antibiótico, al igual que ocurre con las variantes nutricionalmente deficientes (*Abiotrophia* y *Granulicatella*) que tienen sensibilidad disminuida a la penicilina (CMI 0,1-1mg/L) o son resistentes (CMI>2mg/L)³⁵.

El estreptococo del grupo D no enterococo, *S. bovis* (*S. gallolyticus* y *S. infantarius*) suelen ser especies comensales del tracto intestinal y por lo general son sensibles a penicilina. Por último, los enterococos (*E. faecalis* y *E. faecium*), también pertenecientes al grupo D, producen del 10-15% de las EI y afectan con frecuencia a personas ancianas con trastornos genitourinarios. En los últimos años, a la resistencia innata de los enterococos a penicilina, se ha añadido la resistencia a aminoglucósidos y a vancomicina, lo que hace que haya cepas muy difíciles de tratar^{24,36}.

S. pneumoniae produce entre el 1 y el 3% de las EI, normalmente afecta a la válvula aórtica y con frecuencia es muy virulento y produce disfunción valvular e insuficiencia cardíaca izquierda, lo que determina una mortalidad del 35%³⁶.

En total, los estreptococos y enterococos suponen aproximadamente el 40% de los microorganismos causantes de EI.

c) Bacterias gramnegativas

Las bacterias pertenecientes al grupo HACEK (especies de *Haemophilus*, *A. actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *E. corrodens* y *Kingella* spp.) suelen producir EI subaguda³⁷. Otros gérmenes, como *Haemophilus parainfluenzae*, afectan

más a personas con enfermedad valvular predisponente y requieren reemplazo valvular. *Neisseria* spp. es una causa muy rara de EI.

Los bacilos gramnegativos suponen un 2% de las causas de EI, siendo el uso de drogas por vía parenteral y los cuidados sanitarios los principales factores de riesgo, y su pronóstico es malo.

d) Otros microorganismos

Dentro de los bacilos grampositivos, prácticamente el único capaz de producir EI es la *Lysteria monocytogenes*, es muy rara y cuando aparece tiene una alta mortalidad³⁸.

En cuanto a los anaerobios, el más frecuentemente descrito es *Bacteroides fragilis*, cuya puerta de entrada normalmente es el tracto gastrointestinal, pero *Clostridium* spp. y, sobre todo, *Propionibacterium acnes* también se han descrito como causas de EI.

Otras bacterias capaces de producir EI son *Brucella* spp. que cabe destacar por su prevalencia en el pasado, *Coxiella burnetii*, *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, *Chlamydia trachomatis* y *Tropheryma whipplei*.

Las EI causadas por hongos y levaduras tienen un pronóstico malo por el volumen de las vegetaciones, la invasión fúngica del miocardio, las embolias sépticas y la mala penetración de los antifúngicos. Ocurren fundamentalmente en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y en pacientes inmunodeprimidos.

Por último, existe un grupo de pacientes en los que se detecta EI polimicrobiana, normalmente UDVP con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cuyo pronóstico depende de las especies implicadas y de la situación clínica del paciente más que del número de gérmenes.

e) Endocarditis infecciosa con cultivo negativo

Aproximadamente un 5 - 10% de los pacientes con EI tienen hemocultivos y serologías negativos. En un gran porcentaje de casos, la razón es la administración previa de antibióticos. El resto puede ser debido a microorganismos nutricionalmente exigentes y de crecimiento lento. La mayoría son anaerobios, hongos y parásitos intracelulares obligados. Tal vez una pequeña parte se deba a virus, cuyo papel en la EI

no se conoce, pero se han descrito como causantes de EI en ratones (por Coxackie B y por adenovirus).

V. FISIOPATOLOGÍA

En condiciones normales el endotelio es resistente a la infección por microorganismos circulantes, pero cuando se produce una lesión del mismo, se ponen en marcha una serie de mecanismos que favorecen la adhesión de las bacterias. Inicialmente se exponen proteínas de la matriz extracelular y se produce factor tisular, apareciendo un estado de hipercoagulabilidad con formación de vegetaciones asépticas de plaquetas y fibrina (endocarditis trombótica no bacteriana). Sobre éstas, y coincidiendo con una bacteriemia, pueden asentarse las bacterias, produciendo EI.

VI. DIAGNÓSTICO

La gran variedad de gérmenes causales, la posibilidad de afectación de distintas válvulas, el amplio espectro de manifestaciones clínicas y la creciente comorbilidad de los pacientes, hacen que esta enfermedad sea única y diferente en cada paciente, con formas de evolución radicalmente distintas²³. Es por ello que supone un desafío diagnóstico y precisa una colaboración interdisciplinar, donde el eje principal es el criterio clínico, y los pilares fundamentales son los métodos diagnósticos microbiológicos y de imagen.

a) Clínica

Las manifestaciones clínicas y las patologías que puede emular esta enfermedad son prácticamente infinitas, desde enfermedades infecciosas hasta oncológicas, pasando por neurológicas, reumatológicas y autoinmunes.

En función, principalmente del germen implicado, el curso clínico puede ser agudo o subagudo. En el primer caso las manifestaciones clínicas son muy evidentes, mientras que en el segundo, son más larvadas.

Dentro de las manifestaciones generales, hasta el 90% de los pacientes presenta fiebre, frecuentemente asociada a tiritona y síntomas constitucionales (anorexia, astenia y pérdida de peso). Otros síntomas posibles son las artralgias, mialgias, lumbalgia, etc.

- *Insuficiencia cardiaca (IC)*

En cuanto a las manifestaciones cardiológicas, en el 85% de los casos se auscultan soplos, que traducen lesiones anatómicas (destrucción valvular, rotura de cuerdas tendinosas, estenosis funcional por obstrucción al flujo por la vegetación, fístulas intracardiacas, etc.) capaces de producir insuficiencia cardiaca y que aparece en la mitad de los pacientes, siendo por tanto la complicación más común. La presentación clínica de la IC y los grados de severidad de la misma son variables y pueden evolucionar desde disnea de esfuerzo a edema agudo de pulmón y shock cardiogénico. Además, la IC es el predictor más importante de mortalidad intrahospitalaria y a los seis meses.

- *Embolias*

Otra manifestación clínica muy frecuente son las embolias sépticas, que se dan en el 30% de los casos, siendo las cerebrales las más comunes (45-60%), seguidas de las esplénicas, las renales y las cutáneas en la EI izquierda; mientras que en la EI derecha se producen embolias pulmonares. Aproximadamente, una quinta parte de las embolias son silentes, de ahí la importancia de las técnicas de imagen.

Se han descrito una serie de factores de riesgo de embolización entre los que se recogen los siguientes: retraso en el inicio de la antibioterapia, EI mitral, tamaño de la vegetación >10 mm e infección por *S. aureus*³⁹⁻⁴¹.

- *Manifestaciones neurológicas*

Los síntomas neurológicos son habituales (30-50%), especialmente los accidentes vasculares cerebrales (ACV) isquémicos de origen embólico (la mayoría en el territorio de la arteria cerebral media), que ocurren con mayor frecuencia en pacientes infectados por *S. aureus*. El infarto cerebral supone la manifestación inicial en aproximadamente

un 15% de las EI. En estos casos, la mortalidad asciende al 50%. Se estima que entre un 35% y un 60% de los pacientes tienen embolias cerebrales silentes⁴².

De otra parte, la hemorragia intracraneal es menos frecuente y puede producirse por transformación hemorrágica de un ACV isquémico, por rotura de vasos arteriales o por rotura de un aneurisma micótico. Éstos son consecuencia de la embolización séptica a los *vasa vasorum* de las arterias cerebrales, y son responsables del 15% de las complicaciones neurológicas. Además, excepcionalmente pueden aparecer abscesos cerebrales y, de forma más común, microabscesos por gérmenes virulentos. Otras manifestaciones posibles son la meningitis, la encefalitis, la arteritis cerebral y la parálisis de pares craneales. En la *Figura 1* se pueden observar distintas complicaciones neurológicas de la EI.

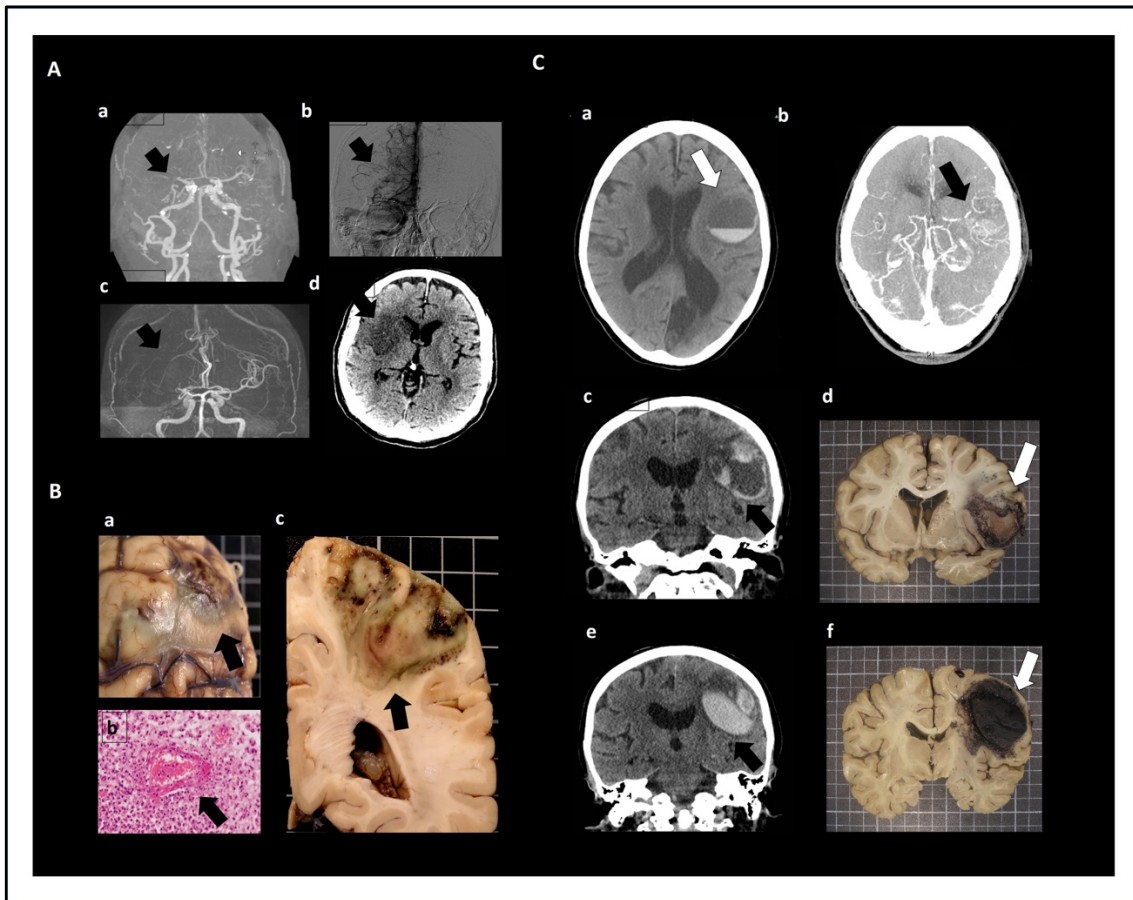


Figura 1. Manifestaciones neurológicas de la endocarditis infecciosa.

A. Las imágenes corresponden a un paciente de 79 años que ingresó por hemiplejía izquierda. En la angiotomografía computerizada (TC) se observa oclusión aguda de la arteria cerebral media (ACM) izquierda. El intento de trombectomía intraarterial fue fallido, desarrollando un infarto establecido en dicho territorio (**d**). El diagnóstico posterior fue endocarditis infecciosa (EI) por *E. faecalis* sobre prótesis aórtica. De cara a la cirugía se realizó una angio resonancia magnética que descartó aneurismas micóticos, que tampoco se observaron en la angiografía (**c y b**). **B.** Las imágenes corresponden a un infarto séptico que macroscópicamente se ve como una lesión verdosa y a nivel microscópico corresponde a un Infiltrado inflamatorio infeccioso con abundantes polimorfonucleares intra y extravasculares. **C.** Se pueden observar imágenes correspondientes a una paciente de 75 años con EI sobre prótesis mecánicas aórtica y mitral por *E. faecalis*, quien a las 24 h presentó un ictus fronto-temporal izquierdo. En la imagen **a** se puede observar una TC que muestra una lesión de predominio quístico de 4 x 3 cm a nivel fronto-temporal izquierdo, hipodensa, con contenido hemorrágico y un nivel en su interior (flecha). En la angioTC se observaron imágenes hiperdensas de alrededor de 1 mm en el territorio de la ACM que podrían ser compatibles con aneurismas micóticos (**b**). La paciente no fue subsidiaria de intervención, presentando una evolución tórpida y siendo finalmente *Éxitus letalis*. En las figuras **c y d**, así como en **e y f** se muestran imágenes de TC y anatómicas a nivel frontal anterior y a nivel del tálamo, respectivamente. Se puede observar una lesión necrótica anterior que a un nivel más posterior se hace hemorrágica.

- *Manifestaciones dermatológicas*

Habitualmente se pueden encontrar hemorragias subungueales en astilla y petequias, que son poco específicas y por ello no se incluyen en los criterios diagnósticos; los que sí están son los nódulos de Osler, las lesiones de Janeway y las manchas de Roth.

Los nódulos de Osler son induraciones dolorosas y eritematosas de 1-1,5 mm que aparecen en los dedos, sobre todo en las yemas, y en las eminencias tenar e hipotenar. En la actualidad son poco frecuentes. Se cree que es una reacción endotelial a microembolias sépticas⁴¹ y por ello su presencia ha disminuido desde la introducción de los antibióticos.

Las lesiones de Janeway son microabscesos neutrofílicos en la dermis que producen máculas eritematovioláceas en las palmas de las manos y las plantas de los pies, y que a diferencia de los nódulos de Osler son indoloras (*Figura 2*).



Figura 2. Manifestaciones dermatológicas de la endocarditis infecciosa.

Se observan lesiones no dolorosas eritematovioláceas en la palma y planta de distintos pacientes correspondientes a lesiones de Janeway.

Las manchas de Roth son exudados en la retina en forma de huso blanquecino que en ocasiones está rodeado de edema y un halo hemorrágico. Se incluyen dentro de los fenómenos inmunitarios de los Criterios diagnósticos de Duke⁵.

La sospecha clínica de la infección aumenta si además en el análisis de sangre se objetivan signos de infección-inflamación, como leucocitosis con neutrofilia, elevación de la proteína C-reactiva (PCR), de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y/o de la procalcitonina. En el hemograma es frecuente encontrar anemia en la EI subaguda, mientras que en la aguda es menos prevalente. La trombocitopenia se ha descrito como un signo de gravedad y confiere mal pronóstico⁴³.

Existen subgrupos de población como los ancianos y los inmunodeprimidos en los que las manifestaciones clínicas son menos floridas y en general más atípicas, lo que hace que el diagnóstico sea aún más difícil⁴⁴.

b) Microbiología

Los hemocultivos (HC) continúan siendo la piedra angular en el diagnóstico de la EI. Se deben recoger al menos tres pares (uno aerobio y otro anaerobio) a intervalos de 30 minutos y a ser posible de venas periféricas para evitar la posible contaminación de los catéteres centrales y antes de iniciar el tratamiento antibiótico. En la EI la bacteriemia es continua por lo que los HC se pueden tomar en cualquier momento, sin necesidad de esperar a un pico febril. Cuando son positivos, siempre se debe hacer un control a las 48-72h para comprobar la negativización y por tanto efectividad del antibiótico.

Para considerar el resultado de los HC un criterio diagnóstico mayor debe darse una de las siguientes circunstancias⁴⁵:

- *Microorganismo habitual como agente causal de EI en al menos dos HC: estreptococos del grupo viridans, S. bovis, bacilos gramnegativos del grupo HACEK, S. aureus o Enterococcus spp.*
- *Microorganismo compatible con EI en HC persistentemente positivos, esto es: al menos dos hemocultivos positivos obtenidos en un intervalo de más*

de 12 horas, tres HC o la mayoría de cuatro o más HC separados al menos una hora entre el primero y el último.

- *Un solo hemocultivo positivo para C. Burnetii* o títulos de anticuerpos IgG de fase I > 1:800.

Existe un porcentaje no desdeñable de pacientes en los que los HC son negativos. Un pequeño porcentaje corresponde a pacientes en los que no se había administrado antibiótico previamente y traducen infección por gérmenes que crecen mal en medios de cultivo habituales. En estos casos es necesario realizar estudio serológico para *Coxiella burnetii*, *Brucella* spp, *Bartonella* spp, *Tropheryma whipplei*, *Mycoplasma* spp y *Legionella* spp.⁴⁶⁻⁴⁷. Además, se debe investigar la posibilidad de El fúngica por *Aspergillus* spp. y *Candida* spp. Otros métodos disponibles que pueden ayudar en el diagnóstico son las técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre o en el tejido valvular.

c) Ecocardiografía

La ecocardiografía es la técnica de elección para una evaluación inicial y es fundamental para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes⁴⁸. Con el fin de evitar un mal uso de la técnica, la *European Society of Cardiology* (ESC)¹⁹ y la *American Heart Association* (AHA)⁴⁹ han establecido unas recomendaciones claras con respecto a la realización del ecocardiograma en la El que se recogen en la *Tabla 1*. Inicialmente se debe realizar un ecocardiograma transtorácico (ETT) y de ser positivo realizar un ecocardiograma transesofágico (ETE) con el fin de descartar complicaciones. Si el ETT es negativo y la sospecha clínica continúa siendo alta, también es necesario realizar un ETE (*Figura 3*).

Tabla 1. Indicaciones de ecocardiografía en la endocarditis infecciosa.

Diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> • El ETT es la técnica de imagen de elección en caso de sospecha de EI. • El ETE es de elección si el ETT es negativo y la sospecha de EI es alta. • Si el ETE es negativo y la sospecha de EI persiste, se debe repetir a los 5-7 días. • Se debe considerar realizar un ETT en toda bacteriemia por <i>S. aureus</i>. • En pacientes con ETT positivo se puede considerar realizar un ETE para mejorar la sensibilidad en el diagnóstico de complicaciones, especialmente si hay válvula protésica o si el microorganismo es virulento (gramnegativos, estafilococos, etc.)
Seguimiento durante y tras finalizar el tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • Repetir un ETE cuando haya un cambio clínico (BAV, fiebre persistente, nuevo soplo, insuficiencia cardíaca, embolia). • ETE intraoperatorio en los casos que requieran cirugía de reparación. • ETE al finalizar el antibiótico, sobre todo en casos de cirugía compleja o complicaciones perivalvulares.
<p>BAV: bloqueo auriculoventricular. EI: endocarditis infecciosa. ETE: ecocardiograma transesofágico. ETT: ecocardiograma transtorácico.</p> <p><small>* Adaptado de las Guías Europeas para el manejo de la endocarditis infecciosa de 2015¹⁹.</small></p>

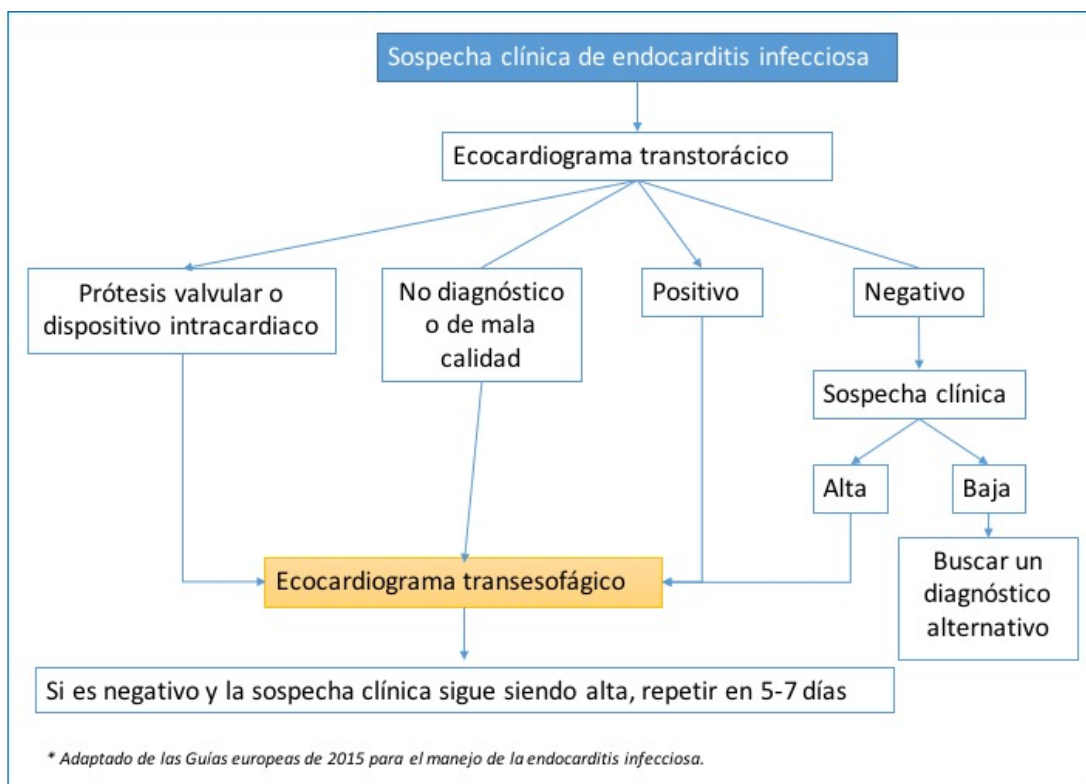


Figura 3. Indicaciones de ecocardiografía en la sospecha de endocarditis infecciosa.

Una serie de hallazgos ecocardiográficos se consideran criterio mayor de Duke para el diagnóstico de EI: la vegetación, las complicaciones perianulares, y la dehiscencia de una prótesis valvular de nueva aparición (*Figura 4*).

- *Vegetaciones.* Son masas formadas por plaquetas, fibrina, elementos inflamatorios y bacterias. Por ecocardiografía suelen ser masas oscilantes unidas a la cara valvular de la cámara de menor presión y con movimiento independiente de los velos. Suelen ser filiformes, aunque también pueden ser sésiles y localizarse en lugares atípicos. Su ecogenicidad normalmente es baja o intermedia si son agudas (*Figura 4*). El ETT tiene una sensibilidad para su diagnóstico del 70% en válvulas nativas y del 50% en prótesis valvulares, viéndose influida por el tamaño de la vegetación (según Erbel et al. sólo se diagnostican el 25% de las < 5mm)^{48,50,51}. El ETE por su parte presenta una sensibilidad del 96 y 90% respectivamente, con un valor predictivo negativo en torno al 86-97%^{47,49}. La especificidad en ambas técnicas ronda el 90%.
- *Abscesos, pseudoaneurismas y fístulas.* Los primeros son cavidades perivalvulares que se producen por necrosis, contienen material purulento en su interior y no se comunican con la cámara cardiaca. En el ecocardiograma se ven como áreas engrosadas heterogéneas con ecodensidad baja, sin flujo en su interior y no pulsan. Esta última característica los diferencia de los pseudoaneurismas que son cavidades comunicadas con la cámara cardiaca y que por tanto tienen flujo pulsátil en su interior que las expande en sístole. Ambos son frecuentes en la EI aórtica y suelen afectar a la fibrosa intervalvular. Las fístulas son comunicaciones entre dos cavidades.

En estadios iniciales y en pacientes postquirúrgicos el diagnóstico mediante ecocardiograma puede resultar complicado y a veces sólo se observa un engrosamiento leve de la unión mitroaórtica. El ETT tiene una

sensibilidad del 50% y el ETE del 90%, siendo la especificidad, al igual que para las vegetaciones, del 90% en ambos.

- *Dehiscencia de una válvula protésica.* Se trata de una insuficiencia paravalvular con o sin movimiento evidente de la prótesis. Es un hallazgo presente en aproximadamente el 10% de los pacientes con prótesis, por lo que es fundamental conocer si es de nueva aparición para poder considerarlo un criterio diagnóstico de EI.
- *Perforación de una válvula y aneurisma valvular.* La perforación es una interrupción del tejido valvular a través de la cual pasa flujo sanguíneo. Tanto las perforaciones de los velos como los aneurismas son lesiones patognomónicas de EI¹⁹.

Se debe reseñar que a pesar de la alta precisión diagnóstica del ETE es necesario tomar algunas precauciones. Por una parte, un resultado negativo no descarta el diagnóstico. Además, en algunos pacientes esta técnica no es capaz de hacer un diagnóstico precoz y si se repite en unos días se observan datos compatibles con EI⁵². Por otra, la especificidad no es del 100% y existen algunas imágenes que pueden sugerir vegetaciones y con las que se debe realizar el diagnóstico diferencial: trombo, vegetaciones no infectadas, rotura de cuerdas, excrecencias de Lambl, tumores como el fibroelastoma, red de Chiari hipermóvil, válvula de Eustaquio, hebras de fibrina o *strands* tras cirugía de implante de prótesis valvulares, etc. (*Figura 5*).

Por último, la ecocardiografía además de realizar una evaluación anatómica, permite realizar una evaluación hemodinámica y funcional, determinando el grado de insuficiencia valvular y las presiones intracardiacas, datos muy útiles especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca.

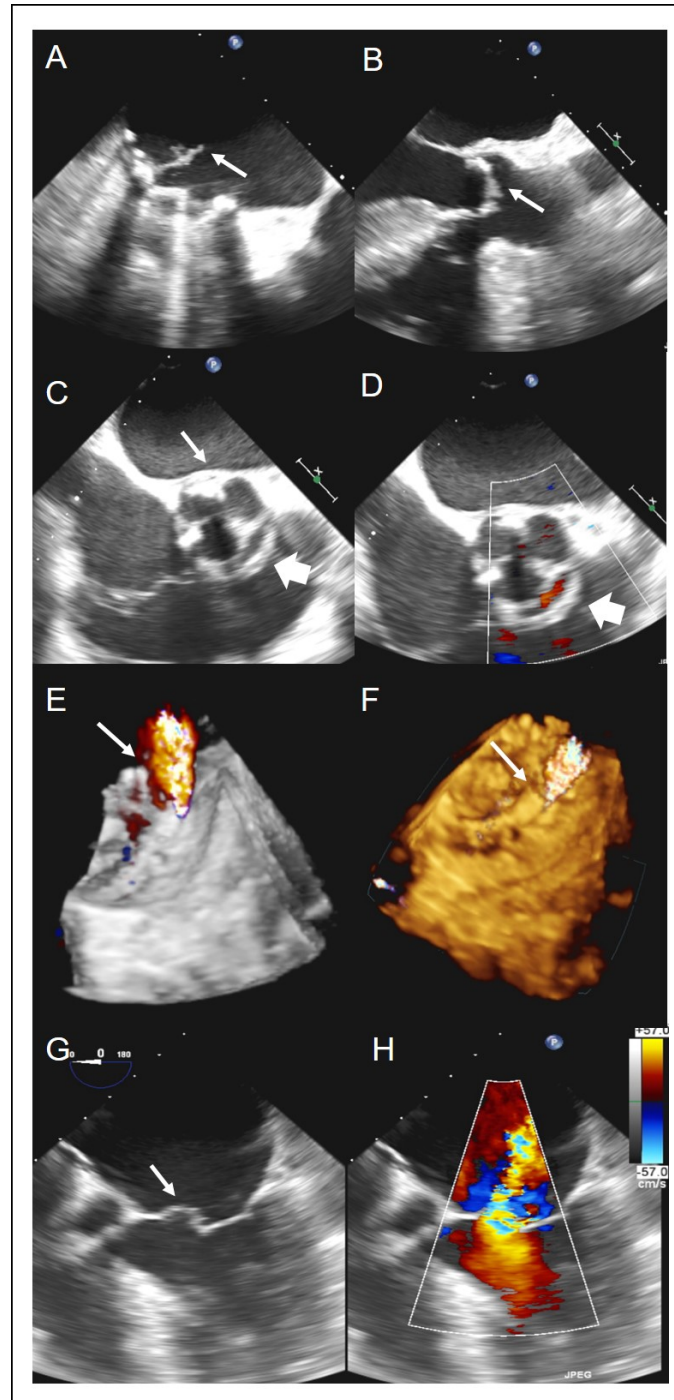


Figura 4. Imágenes ecocardiográficas consideradas criterio mayor de Duke para el diagnóstico de endocarditis infecciosa.

Imágenes de ecocardiograma transesofágico. A. Vegetación sobre prótesis mitral mecánica. B. Vegetación en válvula aórtica nativa bicúspide. C y D. Endocarditis sobre válvula aórtica nativa. Absceso periaórtico anterior de 22 x 7 mm que se extiende anteriormente al seno de Valsalva derecho (flecha) y pseudoaneurisma en la intervalvular fibrosa con flujo en su interior (punta de flecha). E y F. Ecocardiografía tridimensional. Chorro de regurgitación mitral periprotésico de localización posterior en relación con una vegetación, de nueva aparición. G y H. Endocarditis aórtica y mitral en válvulas nativas. Rotura del velo anterior mitral que genera insuficiencia valvular (flecha).

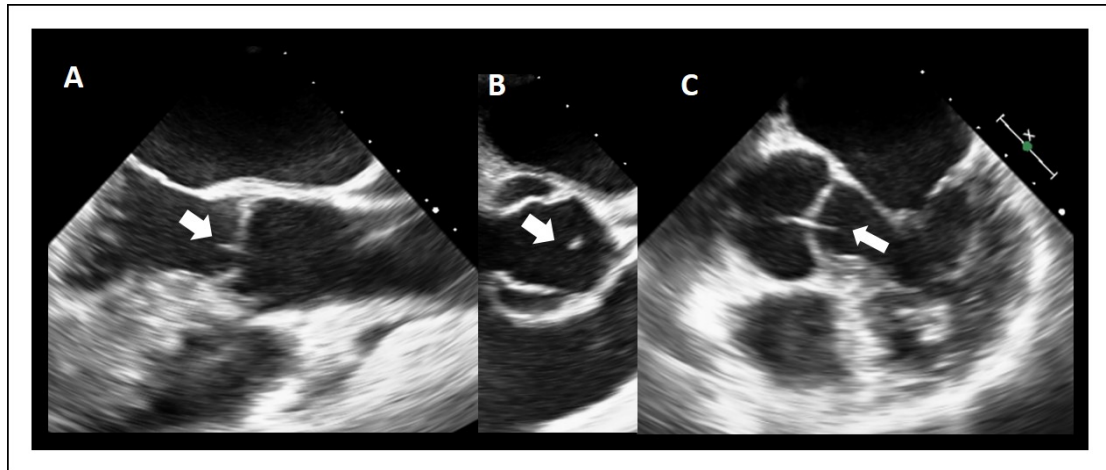


Figura 5. Diagnóstico diferencial ecocardiográfico en la endocarditis infecciosa.

Las flechas señalan una excrescencia de Lambli que planteó diagnóstico diferencial con una vegetación.

d) Otras técnicas de imagen

El desarrollo de las nuevas técnicas de imagen ha hecho posible su uso creciente en la evaluación de este tipo de pacientes, tanto para el diagnóstico de la infección como para la detección de embolias. No obstante, a pesar de ser herramientas útiles no se usan de forma sistemática.

- *Tomografía computerizada (TC) multicorte.* Esta técnica es capaz de detectar complicaciones perianulares (abscesos y pseudoneurismas) con una precisión diagnóstica similar al ETE según algunos autores y permite evaluar de una forma más detallada la extensión de la enfermedad⁵³. Puede resultar especialmente útil en prótesis valvulares⁵⁴.

Además, permite evaluar lesiones cerebrales especialmente en pacientes críticos, en los que la resonancia magnética a pesar de tener mejores resultados no se puede utilizar. Se puede ver el árbol vascular intracerebral con una gran precisión⁵⁵. Por otra parte, puede ser útil en la detección de embolias.

- *Resonancia magnética (RM).* La mayor utilidad de esta prueba es la evaluación de complicaciones neurológicas. La detección de embolias en pacientes asintomáticos supone un criterio diagnóstico menor⁵⁶.

- *Técnicas de Medicina Nuclear.* El desarrollo de técnicas híbridas de medicina nuclear y TC ha permitido introducirlas como métodos diagnósticos complementarios.
 - La tomografía por emisión de positrones / tomografía computerizada con 18F-Fluorodesoxyglucosa (18F-FDG) puede ser útil en la detección de embolias sépticas y en el diagnóstico de EI. Sin embargo, la evidencia es escasa y por lo general se ha utilizado en pacientes portadores de prótesis valvulares y dispositivos intracardiacos^{17,57}, habiendo menos evidencia en válvulas nativas.
 - El SPECT (single-photon emission) / TC utiliza leucocitos autólogos radiomarcados con TC-hexamethylpropileneamina. Es una técnica más específica, habiéndose descrito valores de sensibilidad del 90% y especificidad 100%^{58,59}. Esta técnica es especialmente útil en pacientes con imágenes dudosas en la ecocardiografía.

Los anteriores puntos son los pilares fundamentales del diagnóstico de esta enfermedad y en ellos se basan los Criterios diagnósticos de Duke que se han mencionado anteriormente y que se recogen en la *Tabla 2*. Tienen una sensibilidad global al final del seguimiento del paciente del 80%⁶⁰. Sin embargo, en estadios precoces de la enfermedad la precisión diagnóstica es menor, sobre todo en pacientes portadores de prótesis o dispositivos intracardiacos en los que la ecocardiografía tiene menor sensibilidad y especificidad, siendo en estos casos no concluyente hasta en un 30% de los pacientes^{61,62}. Es precisamente en estos casos en los que las nuevas técnicas de imagen pueden aumentar la sensibilidad de estos Criterios, mediante la detección de embolias y de las lesiones endocárdicas. Por ello, las Guías europeas para el tratamiento de la EI de 2015 han incluido algunas de estas técnicas dentro de los Criterios modificados para el diagnóstico de la EI, según se muestra en la *Tabla 3*. En función de estos criterios y como puede verse también en la tabla, la EI se define como *definitiva, posible o rechazada*.

Tabla 2. Criterios de Duke modificados para el diagnóstico de endocarditis infecciosa.

Criterios mayores
<p>Hemocultivos positivos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microorganismos típicos de EI en dos hemocultivos separados: <i>S. viridans</i>, <i>S. bovis</i>, grupo HACEK, <i>S. aureus</i> o enterococo adquirido en la comunidad sin foco primario de bacteriemia. • Microorganismos compatibles con EI en HC persistentemente positivos, definidos como dos HC positivos en muestras separadas más de 12h, tres HC o la mayoría de cuatro o más HC separados al menos una hora entre el primero y el último. • Un sólo hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnetii</i> o un título de anticuerpos IgG > 1/800.
<p>Evidencia de afectación endocárdica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vegetación, absceso o nueva dehiscencia de válvula protésica. • Insuficiencia valvular de nueva aparición.
Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre; temperatura > 38°C. • Cardiopatía predisponente o uso de drogas por vía parenteral. • Fenómenos inmunitarios: manchas de Roth, nódulos de Osler, glomerulonefritis y FR. • Fenómenos vasculares: embolia arterial mayor, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragias intracraneales, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway. • Evidencia microbiológica: HC positivo que no cumple un criterio mayor o serología positiva de una infección activa.
<p>El diagnóstico de EI definitiva se hace si cumple: 2 criterios mayores, o 1 mayor y 3 menores o 5 menores. El diagnóstico de EI posible se hace si existe 1 criterio mayor y 1 menor o 3 menores.</p>
<p>El: endocarditis infecciosa. FR: factor reumatoide. HC: hemocultivo. * <i>Adaptado de Li et al.</i>⁵</p>

Tabla 3. Criterios modificados para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa de 2015.

Criterios mayores
Hemocultivos positivos <ul style="list-style-type: none"> • Microorganismos típicos de EI en dos hemocultivos separados: <i>S. viridans</i>, <i>S. bovis</i>, grupo HACEK, <i>S. aureus</i> o enterococo adquirido en la comunidad sin foco primario de bacteriemia. • Microorganismos compatibles con EI en HC persistentemente positivos, definidos como dos HC positivos en muestras separadas más de 12h, tres HC o la mayoría de cuatro o más HC separados al menos una hora entre el primero y el último. • Un sólo hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnetii</i> o un título de anticuerpos IgG > 1/800.
Evidencia de afectación endocárdica <ul style="list-style-type: none"> • Vegetación, absceso, pseudoaneurisma, fístula, perforación o aneurisma valvular o nueva dehiscencia de válvula protésica. • Captación patológica de 18F-FDG en PET de válvulas protésicas implantadas al menos 3 meses antes o de leucocitos marcados en SPECT/TC. • Lesiones perivalvulares en TC.
Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre; temperatura > 38°C. • Cardiopatía predisponente o uso de drogas por vía parenteral. • Fenómenos inmunitarios: manchas de Roth, nódulos de Osler, glomerulonefritis y factor reumatoide. • Fenómenos vasculares (incluyendo aquellos detectados sólo por una técnica de imagen): embolia arterial mayor, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragias intracraneales, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway. • Evidencia microbiológica: HC positivo que no cumple un criterio mayor o serología positiva de una infección activa por un microorganismo asociado a EI.
<p>El definitiva: 2 criterios mayores, o 1 mayor y 3 menores o 5 menores. A ello se suman los criterios patológicos consistentes en evidencia microbiológica o histológica de EI.</p> <p>El posible: 1 criterio mayor y 1 menor o 3 menores.</p> <p>El rechazada: Diagnóstico alternativo, resolución de los síntomas en menos de 4 días, ausencia de evidencia patológica de EI en cirugía o autopsia o que no cumple criterios para EI posible.</p>
<p>En azul se muestran los cambios introducidos en las Guías Europeas de EI de 2015.</p> <p>EI: endocarditis infecciosa. HC: hemocultivo. PET: tomografía por emisión de positrones. SPECT: tomografía computerizada por emisión monofotónica. TC: tomografía computerizada.</p> <p>* Adaptado de las Guías Europeas para el manejo de la endocarditis infecciosa de 2015¹⁹.</p>

A pesar de que en líneas generales estos criterios tienen una aproximación diagnóstica buena, se han de tener en cuenta las múltiples limitaciones que tienen y es preciso encontrar técnicas que sean capaces de ayudar a realizar un diagnóstico más precoz. El algoritmo diagnóstico propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología se recoge en la *Figura 6*.

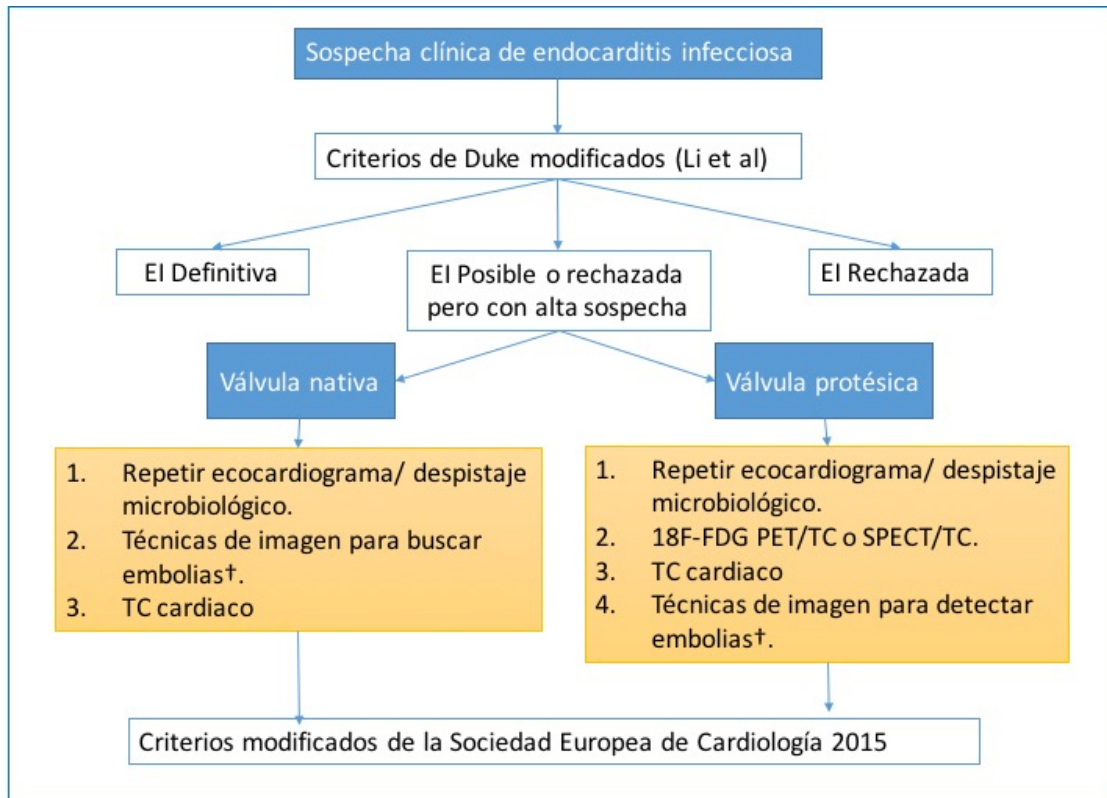


Figura 6. Algoritmo diagnóstico en la endocarditis infecciosa.

† Resonancia magnética cerebral, TC cuerpo completo y/o PET/TC.

18F-FDG PET/TC: tomografía por emisión de positrones / tomografía computerizada; SPECT/TC: tomografía computerizada por emisión monofotónica-, TC: tomografía computerizada.

Adaptado de las Guías europeas para el manejo de la endocarditis infecciosa de 2015.

VII. VALORACIÓN PRONÓSTICA INICIAL

La EI es una enfermedad que a pesar de los grandes avances diagnósticos y terapéuticos aún tiene una mortalidad intrahospitalaria muy alta, entre el 15 y el 30%.

Es primordial identificar a los pacientes de alto riesgo de forma temprana lo que permitirá realizar un tratamiento más agresivo y precoz que permite, en ocasiones, mejorar este pronóstico^{63,64}.

Los factores que se han asociado con mal pronóstico se recogen en la *Tabla 4*⁶⁵⁻⁶⁶. Los pacientes que peor pronóstico tienen son aquellos con síntomas de insuficiencia cardiaca, complicaciones perianulares o infectados por *S. aureus*⁶⁷, y son estos los que requieren con mayor frecuencia cirugía en la fase activa de la enfermedad. La

persistencia de hemocultivos positivos a las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico es un factor independiente de mortalidad intrahospitalaria⁶⁸.

Tabla 4. Predictores de mal pronóstico en endocarditis infecciosa.

Características del paciente
<ul style="list-style-type: none"> • Anciano • Portador de prótesis valvular • Diabetes mellitus • Comorbilidades: inmunosupresión, fragilidad, enfermedad renal o pulmonar, etc.
Complicaciones de la endocarditis infecciosa
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca • Insuficiencia renal • Infarto cerebral extenso • Hemorragia cerebral • Shock séptico
Microorganismo
<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. aureus</i> • Hongos • Bacilos gram negativos no- HACEK
Hallazgos ecocardiográficos
<ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones perianulares • Insuficiencia mitral o aórtica severas • Función ventricular disminuida • Hipertensión pulmonar • Vegetaciones de gran tamaño • Disfunción protésica severa • Signos de presión telediastólica aumentada (ej: cierre mitral precoz)
<p>HACEK: <i>H. parainfluenzae</i>, <i>H. aphrophilus</i>, <i>H. paraphrophilus</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>, <i>Cardiobacterium hominis</i>, <i>Eikenella corrodens</i>, <i>Kingella kingae</i> and <i>K. denitrificans</i>.</p> <p>* Adaptado de las Guías Europeas para el manejo de la endocarditis infecciosa de 2015¹⁹.</p>

En este escenario es fundamental la evaluación de los pacientes por el equipo multidisciplinar experto en EI o “*Endocarditis Team*”, constituido por cardiólogos, médicos especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos, cirujanos cardiacos y especialistas en técnicas de imagen cardiaca, todos ellos con amplia experiencia en esta enfermedad, que puede manifestarse de múltiples formas y afectar a diferentes órganos y sistemas. La misión fundamental es realizar el seguimiento y toma de decisiones en conjunto⁶⁹. Los centros en los que se debe tratar a estos pacientes deben

estar dotados con técnicas diagnósticas de imagen (ecocardiografía, TC, RM, técnicas de Medicina Nuclear, etc.) y tener acceso a Cirugía Cardíaca en cualquier momento.

VIII. TRATAMIENTO

Actualmente, aproximadamente un 80% de los pacientes sobreviven a esta enfermedad si reciben un tratamiento adecuado, tanto médico como quirúrgico.

a) TRATAMIENTO MÉDICO

La base principal sobre la que asienta el tratamiento médico son los antibióticos, que deben ser preferentemente bactericidas y utilizarse de forma combinada por vía intravenosa; ya que la mayoría de gérmenes pueden hallarse en fase estacionaria de crecimiento.

El tratamiento debe instaurarse con la mayor premura posible, siempre tras la extracción de hemocultivos. Inicialmente será empírico y posteriormente, se debe ajustar según el microorganismo implicado y el antibiograma.

Tabla 5. Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa.

Microorganismo	Antibiótico y Posología	Duración (semanas)	Comentarios
Empírico	Ampicilina (2g/4h/i.v) + Cloxacilina (2g/4h i.v) + Gentamicina (3mg/Kg/día)	4-6	Si alergia a betalactámicos El protésica precoz
	Vancomicina (15 mg/Kg/12h i.v) + Gentamicina		
	Vancomicina + Gentamicina + Rifampicina (600 mg/12h/v.o)		
Enterococos	Amoxicilina o vancomicina + Gentamicina	4-6	Siempre 6 sem si EVP o clínica más de 3 meses
	Ampicilina (2g/4h/i.v) + Ceftriaxona (2g/24h i.v)	4-6	

Continúa en la página siguiente



Microorganismo	Antibiótico y Posología	Duración (semanas)	Comentarios
Estreptococos	Penicilina G sódica (2-3 M UI/4h/i.v) o Ceftriaxona 2g/24h i.v o Amoxicilina (100-200 mg/Kg/día en 4-6 dosis)	4	Si EVP, 6 semanas.
	Penicilina G sódica o Ceftriaxona o Amoxicilina + Gentamicina	2	EVN no complicada, estreptococos muy sensibles.
		4 (gentamicina 2 semanas)	Si resistencia alta a penicilina.
Estafilococos	Cloxacilina (2g/4h i.v)	4-6	En EVN Si es EI derecha en UDVP 2 sem
	Cloxacilina o Vancomicina + Rifampicina + Gentamicina	>6 2	En EVP
Bacilos gram negativos	Ceftriaxona (2g/4h i.v) o Ampicilina + gentamicina o Ciprofloxacino (400 mg/12h i.v)	4	Grupo HACEK
	Tobramicina (8mg/Kg día en 3 dosis i.v) + Penicilina de amplio espectro o cefalosporina a dosis máxima	6	No HACEK
Hongos	Anfotericina B (3-5 mg/Kg) x 2 semanas → Plantear cirugía y después mantener hasta 6-8 semanas. Si no es posible cirugía se deberá mantener fluconazol (6-12 mg/Kg/ día) como pauta crónica de supresión.		
Hemocultivos negativos	<i>Brucella spp.</i> : Doxiciclina (200mg/24h) + Cotrimoxazol (960 mg/12h) + Rifampicina (300-600 mg/24) v.o durante 3 meses. <i>Coxiella burnetii</i> : Doxiciclina + Hidroxicloroquina (200-600mg/24h) v.o. <i>Bartonella spp.</i> : Ceftriaxona o Ampicilina i.v o Doxiciclina v.o x 6 semanas + Gentamicina durante 3 semanas. <i>Legionella spp.</i> : Eritromicina (3g/24h) i.v 2 semanas seguido de vo durante 4 semanas + Rifampicina (300-1200 mg/24h) o Ciprofloxacino (1.5 g/24h) v.o durante 6 semanas. <i>Mycoplasma spp</i> : Fluoroquinolonas >6 semanas. <i>Tropheryma whipplei</i> : Cotrimoxazol o Penicilina G y estreptomina (1 g/24h) i.v 2 semanas y después cotrimoxazol v.o durante 1 año.		
<ul style="list-style-type: none"> – Las dosis se especifican en la primera aparición del antibiótico. – Si hay alergia a betalactámicos se pautará vancomicina. – Si existe riesgo de toxicidad renal, la daptomicina sustituye a vancomicina y gentamicina, a dosis de 8-10 mg/ Kg/ 24 h i.v. <p>EVN: endocarditis en válvula nativa. EVP: endocarditis en válvula protésica. I.v: intravenoso. UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral. V.o: vía oral.</p>			

En líneas generales, el tratamiento antibiótico en la endocarditis sobre válvula nativa (EVN) se mantiene cuatro semanas, mientras que en la endocarditis sobre válvula protésica (EVP) se debe prolongar hasta seis semanas. En la *Tabla 5* se muestra el tratamiento recomendado según los gérmenes y perfil del paciente.

Además, es fundamental realizar el soporte hemodinámico necesario en situaciones de insuficiencia valvular, insuficiencia cardiaca, sepsis o complicaciones neurológicas. De hecho, se estima que hasta el 73% de los pacientes con EI ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos y Unidades de Cuidados Agudos Cardiológicos con el diagnóstico de EI, requieren medicación inotrópica y vasopresora, y casi un 80% ventilación mecánica⁷⁰.

b) TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía indicada por la aparición de complicaciones graves es necesaria en un 50% de los pacientes con EI ⁷¹. Las tres indicaciones principales de cirugía en la fase activa de la enfermedad (mientras el paciente está aún con antibiótico) son la insuficiencia cardiaca, el daño estructural causado por la infección no controlada y la prevención de embolias⁷²⁻⁷⁷ (*Tabla 6*)

- *Insuficiencia cardiaca.*

Es la complicación más frecuente en la EI (50-60% de los casos) y por tanto la que supone el mayor porcentaje de indicaciones quirúrgicas⁷¹. En la EVN se debe a destrucción valvular, estenosis por las vegetaciones o fístulas; y en las EVP además puede aparecer dehiscencia protésica. Es más frecuente en las EI aórticas que en las mitrales.

- *Infección no controlada.*

Supone el 20-40% de las indicaciones quirúrgicas. Engloba dos entidades: las complicaciones perivalvulares y la infección persistente.

Las primeras (abscesos, pseudoaneurismas y fístulas) son la principal causa de que la infección no se controle. Aparecen en algo más de la mitad de las EVP y en un 30% de las EVN, sobre todo si el germen causal

es *S. aureus*. La localización más frecuente es aórtica y con frecuencia se extienden a la unión mitroaórtica. Se deben sospechar además de por fiebre persistente si aparece bloqueo cardiaco o un síndrome coronario agudo.

El pronóstico de estos pacientes es muy malo, habiéndose documentado una mortalidad con cirugía del 16-28% y con tratamiento médico hasta del 80%. Hasta ahora básicamente la única técnica diagnóstica ha sido el ETE, pero en ocasiones en estadios iniciales no es capaz de detectarlas. De hecho, estudios seriados con ecocardiografía han mostrado que la formación de los abscesos es un proceso dinámico, que se inicia con engrosamiento de la fibrosa intervalvular y que va avanzando hasta formar una fistula⁷⁸. Por ello, enfoques más recientes sugieren que otras técnicas podrían ser útiles⁷⁹.

Por otra parte, se considera infección persistente si el paciente continúa con fiebre y hemocultivos positivos tras unos días de tratamiento antibiótico correcto. Dentro de las causas están los focos de infección extra-cardiaca como los abscesos o los aneurismas micóticos que se describen en el siguiente apartado, y la infección por microorganismos destructivos resistentes a antibióticos. Se conoce que el shock séptico es un factor claramente asociado a mortalidad y que existen factores predictores de la aparición del mismo (diabetes mellitus, *S. aureus*, insuficiencia renal aguda, vegetación > 15 mm y signos de infección persistente), de forma que se puede estratificar el riesgo de aparición del mismo al ingreso⁸⁰.

- *Embolias*

Las vegetaciones cardiacas se fragmentan y migran por el torrente sanguíneo hasta depositarse a distancia, produciendo embolias. Esto ocurre en un 25-50% de los casos, principalmente a cerebro y bazo en la El izquierda y a pulmón en El derecha, aunque existe un alto porcentaje de embolias silentes (20-50%)^{39,41,83-85}. Estas embolias pueden detectarse

por técnicas de imagen no invasivas, pero no se suelen realizar de forma rutinaria^{56,86,87}, principalmente por el riesgo de nefrotoxicidad con el contraste intravenoso. En los últimos años la ¹⁸F-FDG PET/TC se ha posicionado como una técnica prometedora para la detección de las embolias.

La mayoría se producen en las fases iniciales, siendo el riesgo de nuevos eventos tras el inicio de la terapia antibiótica del 6-21%⁸⁸. Se ha visto que la incidencia de infarto cerebral es más elevada en la primera semana de tratamiento (4.8/1000 pacientes-día), disminuyendo más de la mitad en la segunda (1.7/1000 pacientes-día)⁸⁹.

La predicción del riesgo de embolias es fundamental ya que pueden cambiar el curso de la enfermedad y el pronóstico del paciente. La herramienta fundamental para su diagnóstico es el ecocardiograma. Existen factores que se han relacionado con un mayor riesgo, como el tamaño (alto en vegetaciones > 10 mm y muy alto en aquellas > 15mm) y movilidad de las vegetaciones, la localización en la válvula mitral y el aumento de tamaño tras tratamiento antibiótico.^{39,83-85} Otros factores asociados a embolia son la infección por *S. aureus*³⁹, *S. bovis* y *Candida spp.* y la existencia de embolias previas³⁹.

Como se ha mencionado, la mejor forma de reducir el riesgo es comenzar de una forma precoz el tratamiento antibiótico adecuado. El papel exacto de la cirugía precoz para prevenir embolias es aún controvertido. Está recomendado en pacientes con vegetaciones grandes y embolias a pesar de tratamiento antibiótico u otros factores de mala evolución, y se puede considerar en caso de vegetaciones muy grandes (>30 mm). En cualquier caso, la decisión debe ser individualizada, teniendo en cuenta el estado del paciente, la presencia de otras complicaciones, el riesgo de nuevas embolias y por supuesto el riesgo quirúrgico. En caso de estar indicada la cirugía, esta se debe realizar de forma urgente, ya que el riesgo de embolias disminuye con el paso del tiempo.

Tabla 6. Indicaciones de cirugía y cuándo intervenir en la endocarditis infecciosa.

Insuficiencia Cardíaca. En EI aórtica o mitral en alguna de las siguientes situaciones:	
• Insuficiencia valvular severa u obstrucción valvular que origine EAP o shock cardiogénico.	Emergente
• Fístula hacia una cámara cardíaca o pericardio que origine EAP o shock cardiogénico.	Emergente
• Insuficiencia valvular severa u obstrucción valvular con insuficiencia cardíaca o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica.	Urgente
Infección no controlada	
• A nivel local (abscesos, pseudoaneurisma, fístula, crecimiento de la vegetación)	Urgente
• Hemocultivos persistentemente positivos a pesar de tratamiento antibiótico y con control adecuado de focos metastásicos.	Urgente
• Hongos o gérmenes multiresistentes.	Urgente/electiva
• Endocarditis protésica por estafilococos o bacterias gramnegativas (salvo del grupo HACEK)	Urgente/electiva
Prevención de embolias	
• Vegetaciones grandes (>10mm) y embolia previa a pesar de tratamiento antibiótico.	Urgente
• Vegetaciones grandes y estenosis o insuficiencia valvular severa y bajo riesgo quirúrgico.	Urgente
• Vegetaciones muy grandes (>30mm) aisladas.	Urgente
<p>EAP: edema agudo de pulmón. EI: endocarditis infecciosa. HACEK Emergente: En 24 h; urgente: en unos días; electiva: tras 1-2 semanas de tratamiento antibiótico. * Adaptado de las Guías Europeas para el manejo de la endocarditis infecciosa de 2015⁴⁹.</p>	

Una vez establecida la indicación quirúrgica el pronóstico es mejor cuanto antes se lleve a cabo la cirugía⁷⁸. Se define *cirugía emergente* como aquella que debe realizarse en las primeras 24 horas tras establecer su indicación, *cirugía urgente* si se realiza en unos días y *diferida* si se puede esperar 1 o 2 semanas. Las Guías europeas establecen las indicaciones y el tiempo en el que debe realizarse (Tabla 5), pero no debe olvidarse de que se trata de una enfermedad muy compleja en la que los casos se deben valorar de forma individual y siempre en conjunto por un equipo de expertos.

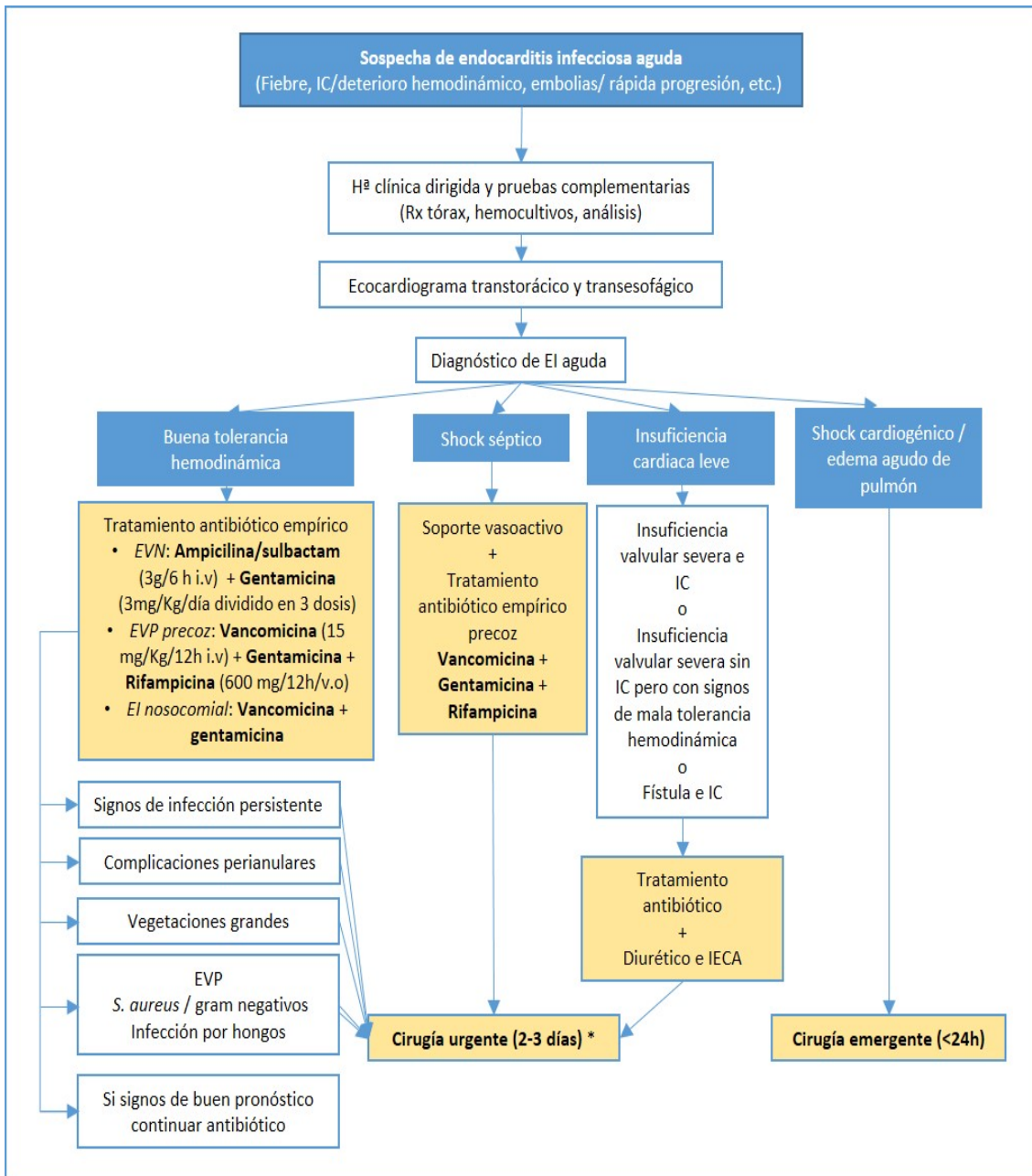


Figura 7. Algoritmo terapéutico en la endocarditis infecciosa.

* En pacientes con shock séptico se debe considerar la cirugía cardíaca en función del estado hemodinámico. En ocasiones es necesario mejorar los parámetros hemodinámicos previamente ya que disminuye la mortalidad intraoperatoria.

EAP: edema agudo de pulmón; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IX. SITUACIONES ESPECIALES

a. ENDOCARDITIS INFECCIOSA SOBRE VÁLVULA PROTÉSICA (EVP)

La EVP supone un 10-30% de todas las EI⁹⁰. La incidencia en pacientes portadores de prótesis es del 0,3-1,2% por paciente-año, y se da en un 1.6% de los portadores de prótesis⁹¹. En la práctica clínica, el aumento de la esperanza de vida y de pacientes con prótesis valvulares se ha traducido en un mayor número de EVP.

Es la forma de EI que conlleva mayor gravedad, con una mortalidad del 20-40%⁹¹. Existen múltiples factores que se han asociado con un peor pronóstico entre los que se encuentran los agentes etiológicos (estafilococos y hongos), las complicaciones perianulares, la edad avanzada y la diabetes mellitus.

En general, se ha visto que casi un 40% de las EVP son nosocomiales o asociadas a cuidados sanitarios⁹¹. En las EVP precoces (en el primer año) el perfil microbiológico distinto⁹³, siendo más común la infección por estafilococos coagulasa negativos y afecta con mayor frecuencia al anillo protésico, produciendo complicaciones perianulares (abscesos, pseudoaneurismas, fístulas y dehiscencia protésica)⁹⁵.

El diagnóstico de esta entidad es difícil, siendo el ETT negativo en un gran porcentaje⁶⁰ y no concluyente hasta en un 30%. Por ello, es mandatorio el ETE. A pesar de ello, en ocasiones no se alcanza un diagnóstico definitivo. Teniendo en cuenta que en este escenario también es frecuente la presencia de hemocultivos negativos, la sensibilidad de los Criterios de Duke disminuye considerablemente.

Es por ello que en los últimos años se han publicado trabajos en los que se ha propuesto la ¹⁸F-FDG PET/TC como una nueva herramienta diagnóstica en la EVP¹⁶⁻¹⁸, con resultados variados, a pesar de lo cual se ha incluido como un nuevo Criterio Diagnóstico de EI en las Guías Europeas del 2015³³.

b. ENDOCARDITIS INFECCIOSA SOBRE DISPOSITIVOS INTRACARDIACOS (DIC)

La infección de electroestimuladores o dispositivos intracardiacos, entre los que se encuentran los marcapasos (MCP) y los desfibriladores automáticos implantables

(DAI) es una enfermedad que conlleva una alta mortalidad⁹⁸. En los últimos años el envejecimiento de la población y la implantación de un número cada vez más creciente de dispositivos han hecho que su incidencia haya aumentado, siendo de 1.9 por 1000-dispositivos-año⁹⁹.

La distinción entre infección local del dispositivo (limitada a la bolsa y caracterizada clínicamente por signos de inflamación)¹⁰⁰ y EI sobre el dispositivo (afecta al segmento intracardiaco de los electrodos) no siempre es fácil, más aún si se tiene en cuenta que una gran proporción de los cultivos de cables extraídos a pacientes con infección local del bolsillo del generador es positivo¹⁰¹. En efecto, este resultado debe tomarse con cautela ya que existe la posibilidad de que se infecte en su retirada a través del bolsillo infectado.

La infección puede producirse por dos vías principalmente: infección del bolsillo en el momento del implante o durante su manipulación, y por diseminación hematógena de una bacteriemia que asienta en los electrodos.

Se han descrito múltiples factores de riesgo asociados con la infección entre los que cabe destacar el uso de anticoagulación y hematoma del bolsillo, la presencia de fiebre en las 24h previas a la implantación, el uso de marcapasos transitorio previo, la manipulación y reimplantación precoz y no administrar antibióticos de forma profiláctica¹⁰².

Los gérmenes más comúnmente implicados son los estafilococos coagulasa negativos y no es infrecuente la EI polimicrobiana.

La clínica puede ser muy atípica y siempre se ha de sospechar en pacientes portadores de un dispositivo que presentan fiebre sin un foco claro de infección. Se trata de EI derechas que de producir embolias asientan en el pulmón.

En cuanto al diagnóstico, a parte de las manifestaciones clínicas es muy importante la ecocardiografía, sobre todo el ETE. Sin embargo, no solo la sensibilidad es menor si no que en muchas ocasiones es difícil distinguir entre vegetaciones y material trombótico asociado a los electrodos¹⁰³. Por todo ello, en estos pacientes los Criterios de Duke también tienen una baja precisión diagnóstica. Al igual que en las prótesis, la ¹⁸F-FDG PET/TC y la escintigrafía marcada con leucocitos se han propuesto como nuevos métodos, con resultados prometedores^{58-59,104-106}, ya que permiten evaluar el cable en

toda su extensión (a nivel subcutáneo, trayecto intravascular extra-cardíaco y trayecto intracardiaco).

El tratamiento requiere antibióticos y extracción del dispositivo, que debe ser preferiblemente percutánea, reservando la cirugía por su alto riesgo para pacientes con afectación de la válvula tricúspide, cuando la extracción ha sido incompleta y en algún caso si las vegetaciones son muy grandes (>25mm)¹⁰⁷. No obstante, el procedimiento percutáneo no está exento de complicaciones¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Las embolias pulmonares durante la extracción del dispositivo son comunes, pero la mayoría de veces son asintomáticas.

2.2. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES / TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA (PET/TC)

I. PRINCIPIOS BÁSICOS

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica diagnóstica no invasiva de Medicina Nuclear que permite medir la actividad metabólica del organismo detectando la distribución que adopta el radiofármaco que se administra por vía intravenosa. Normalmente se utiliza 18-Fluor, que es un elemento inestable formado por 9 protones y 9 neutrones y que se obtiene bombardeando el núcleo de oxígeno 18 con un haz de protones. Éste se une a una molécula afín, la 2-O-trifluorometilsulfonil manosa y se obtiene un radiotrazador: la 18 Fluorodesoxiglucosa (18F-FDG), que se dirige a zonas donde el metabolismo está aumentado^{111,112}.

Este radioisótopo es muy rico en protones y tiende a reducir el exceso de carga de dos formas: capturando un electrón orbital (proceso denominado captura electrónica) o emitiendo un positrón (proceso denominado desintegración beta positivo). En definitiva, el positrón procedente del radiofármaco produce una reacción de aniquilación con un electrón cortical, de la corteza o nube atómica en la que orbitan los electrones alrededor del núcleo del átomo. Esta reacción se conoce como aniquilación positrón-electrón y es la forma más común de aniquilación partícula-antipartícula, que transforma la masa en energía. Esta energía se emite en forma de radiación fotónica, y

consiste en la emisión de dos fotones de 511 KeV en la misma dirección y sentido opuesto (*Figura 8*).

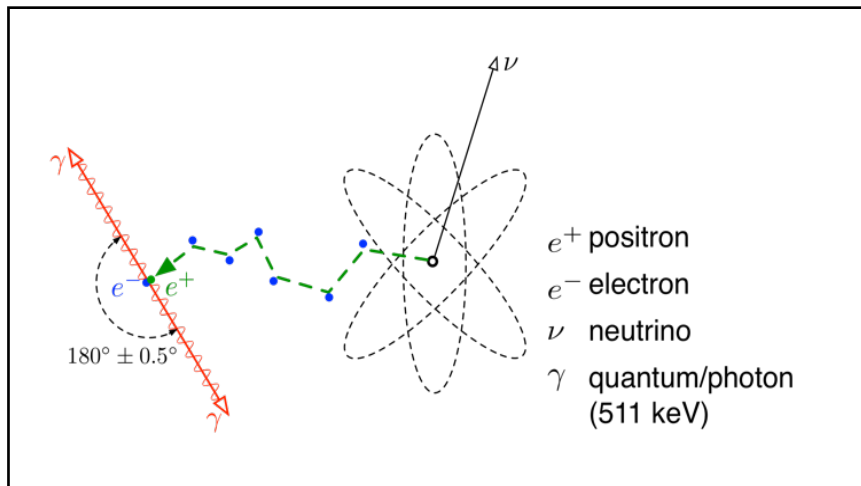


Figura 8. Reacción de aniquilación positrón-electrón.

Estos fotones se detectan por el tomógrafo mediante detectores (formados por cristales de centelleo acoplados a tubos fotomultiplicadores) que se disponen en forma de anillo alrededor del paciente y que están enfrentados y conectados entre sí por parejas mediante un circuito de coincidencia. Así, los fotones emitidos en la misma dirección, pero en sentido opuesto, son detectados al mismo tiempo (“en coincidencia”) y permiten localizar el lugar donde se emitieron. Para que esta coincidencia sea válida, los dos fotones deben alcanzar los detectores en un intervalo de tiempo preestablecido de nanosegundos, conocido como ventana de coincidencia. Ésta se establece teniendo en cuenta la capacidad que tiene el cristal de centelleo de los detectores para producir luz. Así, cuanto mayor sea la capacidad menor será el tiempo que necesita el sistema para reconocer el impacto de un fotón y antes estará en condiciones para recibir el siguiente. Esto influye claramente en la sensibilidad del tomógrafo, que también se ve influida por la capacidad de extinción de la luz una vez que el impacto ha sido reconocido por el sistema.

Los cristales de centelleo transforman los fotones en señales eléctricas, permitiendo formar la imagen. La *Figura 9* muestra un esquema de la adquisición de imágenes en el PET.

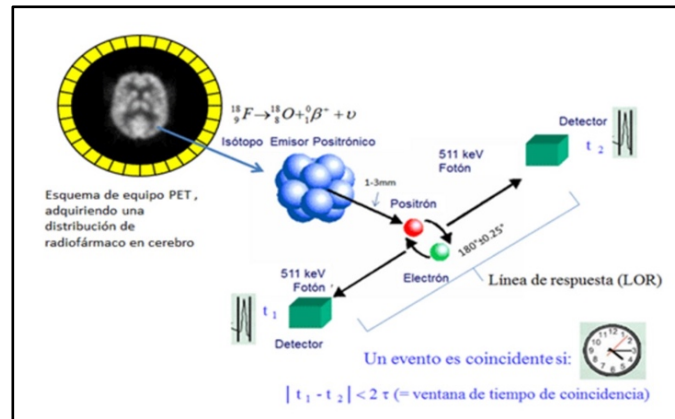


Figura 9. Esquema de adquisición de imágenes de la PET/TC.

La combinación de tomografía por emisión de positrones y la tomografía computarizada (PET/TC) fue desarrollada en la década de los 90 en la Universidad de Génova, por Townsend, Nutt y colaboradores^{113,114}, con la aportación de un cirujano suizo, el Dr. Rudi Egeli quien sugirió la utilidad de incorporar la tomografía computarizada para obtener información anatómica. Con esto es posible obtener una “imagen de fusión o fusionada”. Además, con la TC se puede corregir la atenuación que producen los distintos tejidos sobre los fotones, lo que se conoce como corrección de la atenuación de las imágenes PET con las imágenes de TC¹¹⁵. En la *Figura 10* se muestra un esquema del equipo de multimodalidad PET/TC.

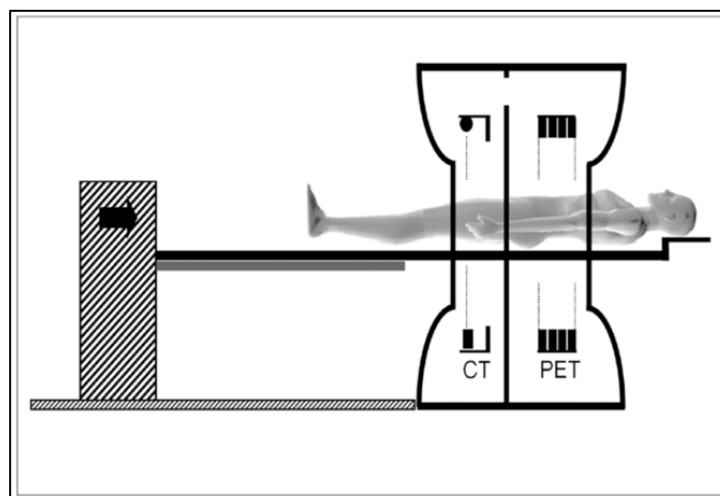


Figura 10. Esquema de equipo multimodalidad PET/TC

II. CORRECCIÓN DE ATENUACIÓN

En el recorrido hacia los detectores los fotones sufren atenuación, lo que degrada las imágenes que se obtienen. Para poder interpretar correctamente la PET, es indispensable corregir esa atenuación ya que la imagen PET no corregida tiene baja calidad y por tanto no es apta para el diagnóstico. En la *Figura 11* se puede observar la misma imagen PET con corrección de atenuación y no corregida.

Los primeros equipos de PET utilizaban una fuente radioactiva externa al paciente, como por ejemplo ^{68}Ge Germanio, para realizar la corrección de atenuación.

Hoy en día, los equipos multimodalidad PET/TC son capaces de obtener el mapa de atenuación a partir de las imágenes generadas de la TC. Comparado con las fuentes externas, la TC produce menor ruido en la imagen (por la detección de un mayor número de fotones respecto a las fuentes externas) y disminuye el tiempo de adquisición. Además, tiene mejor calidad de contraste y una mejor resolución espacial.

Este mapeo de atenuación está basado en una segmentación de la imagen según el tipo de tejido, desde blando hasta óseo, teniendo en cuenta las unidades Hounsfield de la TC.

Sin embargo, la atenuación por TC produce una serie de artefactos, dentro de los cuales cabe destacar aquellos producidos por el movimiento del paciente durante el estudio, los debidos a la utilización de contraste oral e intravenoso y los debidos a la presencia de elementos metálicos.

Estos últimos son de gran relevancia para la valoración de pacientes con sospecha de EIC sobre dispositivos intracardiacos y válvulas protésicas, tanto metálicas como biológicas, ya que, aunque en menor medida, el anillo protésico puede producirlo.

Los elementos metálicos presentes en el cuerpo del paciente producen una atenuación marcada del haz de rayos en comparación con la que producen los tejidos blandos adyacentes. En estos casos puede producir un artefacto haciendo que el foco sea hipercaptante y la imagen se pueda interpretar de forma errónea.

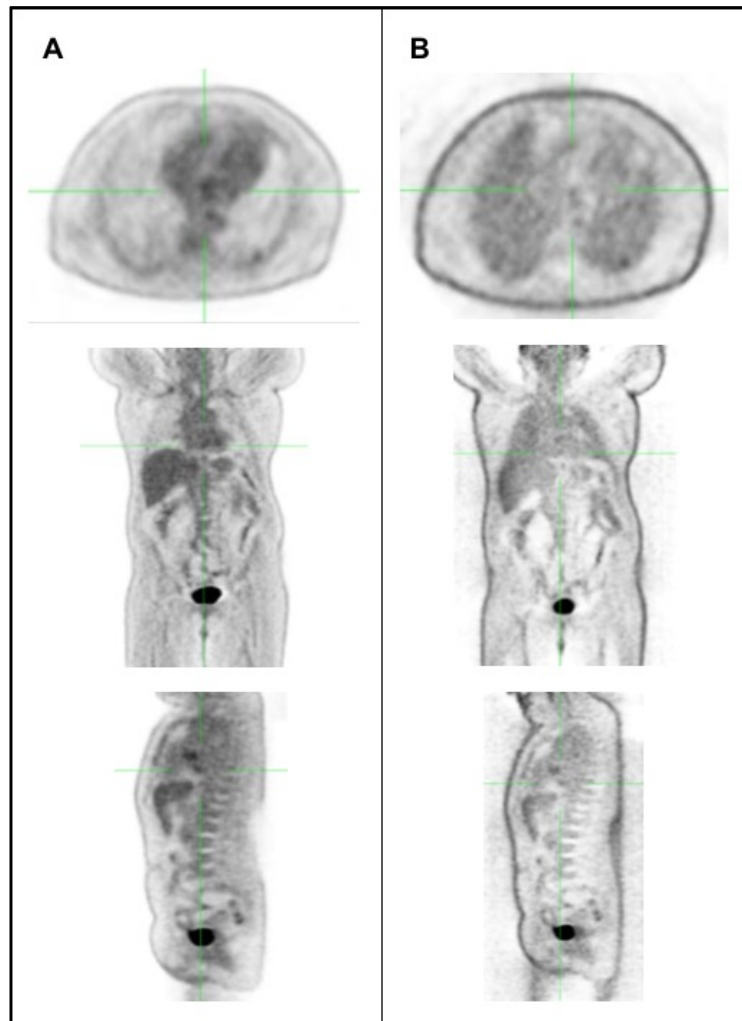


Figura 11. Imagen PET con corrección de atenuación (A) y sin corregir (B) en cortes axial (superior), coronal (medio) y sagital (inferior).

Cuando se sospecha un artefacto en la corrección de atenuación, se deberá valorar también la imagen en el estudio PET sin corregir por TC. Si los hallazgos en ambas imágenes son congruentes se considerará como una captación real. Por el contrario, si en la imagen no corregida el foco hipercaptante no es visible, se considerará como no real, debido a artefacto por hipercorrección, como se puede ver en la *Figura 12*.

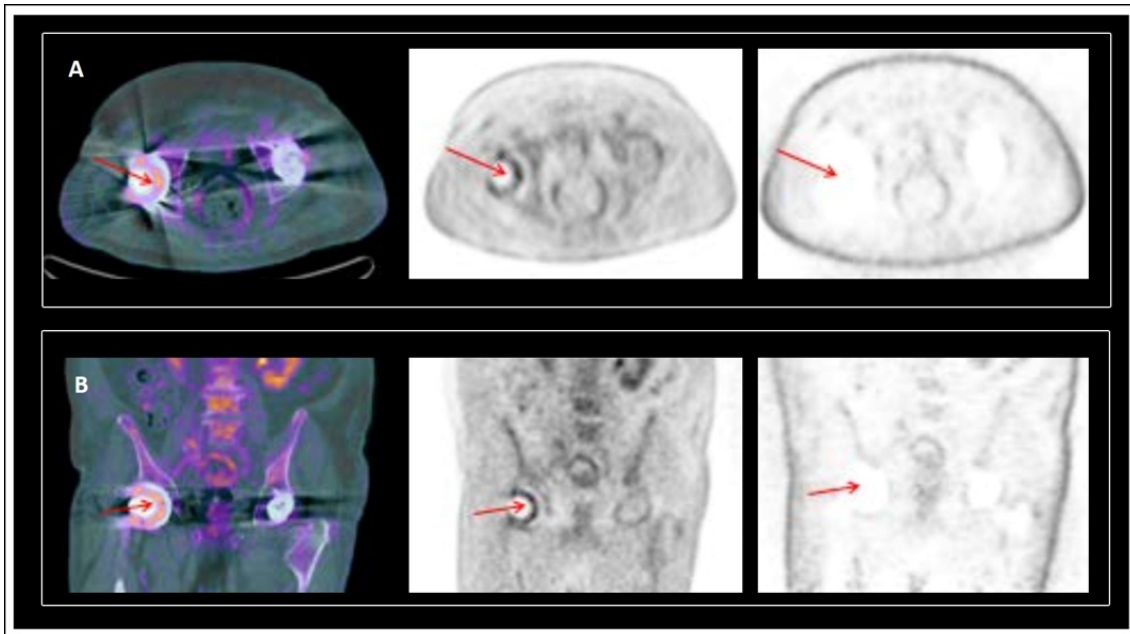


Figura 12. Artefacto por hipercorrección en paciente portador de prótesis de cadera metálica.

En el apartado A se muestra un corte axial y en el B un corte coronal. De izquierda a derecha se puede observar la imagen de fusión PET/TC, la imagen corregida y la imagen no corregida. Como señalan las flechas, en el lugar de la prótesis aparece una captación patológica que podría malinterpretarse como infección si no se observa la imagen no corregida, en la que no aparece captación, confirmando por tanto que se trata de un artefacto por hipercorrección.

III. FLUORODESOXIGLUCOSA MARCADA CON FLUOR¹⁸ (¹⁸F-FDG)

a. GENERALIDADES

La ¹⁸F-FDG es el radiofármaco más utilizado en el campo del diagnóstico por imagen dentro de la Medicina Nuclear, debido a su amplia disponibilidad y a la posibilidad de ser transportada hasta centros que no dispongan de ciclotrón propio, ya que el ¹⁸F tiene un largo periodo de semidesintegración (110 minutos).

Este radiofármaco se caracteriza por ser un análogo de la glucosa que se sintetiza en módulos automáticos, reduciéndose así la posibilidad de errores y radiación por exposición del manipulador.

Cuando la molécula se introduce en el organismo por vía intravenosa pasa al interior de las células por difusión pasiva facilitada por proteínas transportadoras de glucosa (GLUT1-11) cuya acción se incrementa por efecto de la insulina y de la hipoxia. Una vez dentro de la célula la FDG, al igual que la glucosa, inicia la vía glucolítica y es

fosforilada en el carbono 6 por las enzimas hexoquinasa y glucoquinasa que la convierten en FDG-6-fosfato. Es la enzima glucosa-6-fosfatasa la encargada de revertir dicha reacción. La FDG-6-fosfato no sigue la vía metabólica de la glucosa normal (vía glucolítica) sino que queda atrapada en el interior de la célula un tiempo, inversamente proporcional a la concentración de la enzima glucosa-6-fosfatasa. Así la mayor parte de radiación que detectamos provendrá de aquellos tejidos que tengan bajas concentraciones de glucosa-6-fosfatasa, como ocurre en el tejido cerebral, miocardio y tejido tumoral.

Normalmente, a los 60 minutos de la inyección del radiotrazador es cuando se alcanza la máxima concentración de FDG en los tejidos. Es por ello que la adquisición de las imágenes se suele realizar transcurrida una hora de la inyección.

b. CUANTIFICACIÓN

La actividad metabólica de la FDG en la imagen PET se puede valorar de cuatro formas: análisis visual, análisis semicuantitativo, análisis absolutamente cuantitativo de la medida indirecta o bien directa de la tasa metabólica local de glucosa.

El método cuantitativo absoluto entraña gran complejidad ya que requiere adquisiciones dinámicas durante largo periodo de tiempo desde el momento de la inyección y de extracciones de muestras de sangre arterial o del análisis matemático de las curvas de actividad cardiaca. Esto hace por tanto que la prueba sea muy compleja, poco accesible y poco práctica. En la práctica clínica diaria se prefiere el análisis visual o el semicuantitativo donde se utiliza un valor de captación de FDG por voxel, llamado Standardized Uptake Value (SUV) propuesto por Haberkorn y cuyo uso es el más extendido en todos los centros de Medicina Nuclear. Se define por el cociente entre la concentración de FDG en el tumor en Bq/ml y la dosis inyectada en Bq dividida por el peso corporal en kilogramos.

$$SUV = \frac{FDG \left[\frac{Bq}{mL} \right] * 1000}{FDG [Bq inyectados] * Peso [Kg]}$$

Técnicamente se distinguen varios valores de SUV:

- SUV_{max} : valor máximo en la región de interés
- SUV_{medio} : media de los valores en la región de interés
- SUV_{ratio} : cociente entre SUV_{max} y SUV_{medio}

No están establecidos unos valores de SUV de normalidad ni existe un punto de corte a partir del cual dicho valor se considere patológico. Esto se debe a que la captación del radiotrazador es multifactorial y dependerá de la localización de la región de interés a valorar, del grado de avidéz de cada patología por el radiotrazador, del tamaño de la lesión a estudio (ya que en lesiones de pequeño tamaño menores de 10-15 mm puede estar disminuida la captación de FDG por la resolución espacial de la cámara, lo que se conoce como volumen parcial), etc.

Otros factores que influyen en el valor de SUV son el nivel de glucemia y el intervalo de tiempo que pasa entre la inyección de FDG y la adquisición de las imágenes. Así la hiperglucemia disminuye la captación de FDG en las lesiones malignas, pero no en procesos inflamatorios; y la actividad de FDG en tejidos sanos disminuye en una relación de 2:1 entre la inyección y la adquisición de la PET frente al tejido patológico, lo que aumenta el contraste de los tejidos patológicos y con ello la sensibilidad de la técnica.

Es por este motivo que el estudio PET no se reduce únicamente a valores numéricos de SUV, si no que detrás de los mismos siempre debe estar un médico experto en la materia y especialista en Medicina Nuclear para interpretar correctamente dichas imágenes y establecer un diagnóstico por imagen que ayude al clínico en el tratamiento de cada paciente.

c. CAPTACIONES FISIOLÓGICAS

Resulta fundamental para una correcta interpretación de la imagen PET conocer la ruta metabólica y la distribución fisiológica de cada radiotrazador. Por ello, es necesario conocer las captaciones normales o fisiológicas, diferenciando entre aquellas

que se visualizan siempre y las que se observan con una frecuencia alta o bien son poco frecuentes. Esto ayuda a poder identificar captaciones patológicas del radiotrazador²⁵.

En el caso de la FDG presenta una distribución fisiológica de forma constante en todos los pacientes en los siguientes órganos (como puede observarse en la *Figura 13*):

- En el cerebro a nivel de la sustancia gris, la captación es de elevada intensidad debido a que la fuente exclusiva de energía a nivel neuronal es la glucosa. Dicha captación fisiológica se asemeja en intensidad a los tumores de alto grado de malignidad. Para disminuir esta captación y evitar en lo posible que el radiofármaco no se acumule en el cerebro, se espera 60 minutos tras la inyección del radiofármaco permaneciendo el paciente en reposo sensorial antes de la adquisición de las imágenes.
- En el sistema renoureteral (riñones, uréteres y vejiga) existe una captación intensa del radiotrazador debido a la eliminación del mismo por vía urinaria. En el parénquima renal normalmente se visualiza una distribución difusa y heterogénea de baja intensidad; visualizándose en los uréteres (en caso de estar dilatados o tener un trayecto tortuoso) y en la vejiga un depósito de elevada intensidad. Para evitar al máximo esta captación fisiológica se recomienda una buena hidratación con ingesta hídrica de uno o dos litros de agua antes de la prueba y diuresis previa a la adquisición de las imágenes.
- En el mediastino, hilios pulmonares y parénquima hepático se visualiza una captación ligeramente elevada de forma difusa. El bazo también muestra captación difusa, siendo esta ligeramente menor a la visualizada en el hígado. También es posible visualizar captación difusa del radiotrazador en las paredes gástricas.

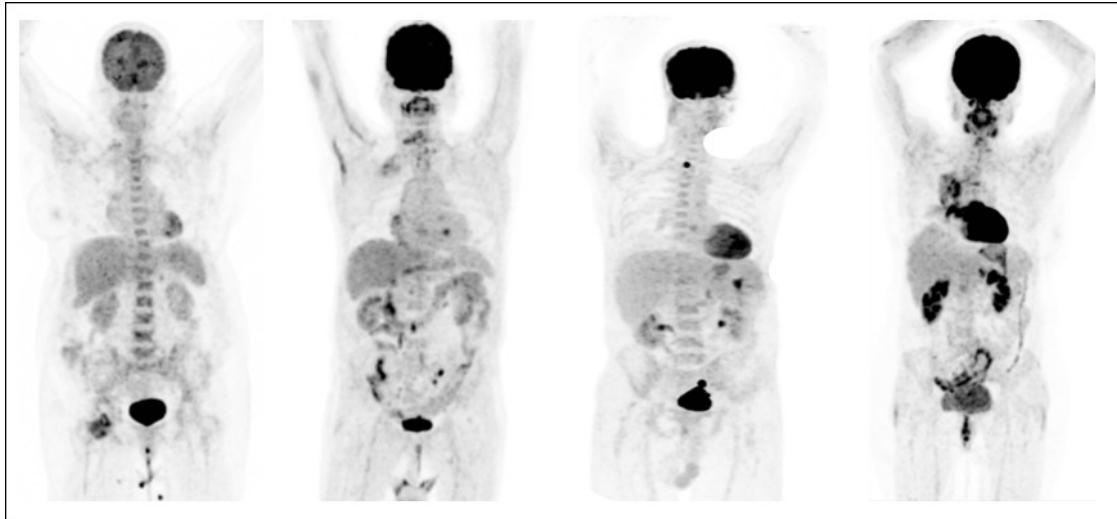


Figura 13. Distribución fisiológica de la 18F-fluorodesoxiglucosa.

Proyecciones de máxima intensidad (*maximum intensity projection* o MIP) en cuatro pacientes distintos en los que la distribución del radiotrazador es diferente, pero en todos ellos se puede observar en cerebro y en el sistema renoureteral.

- En el miocardio la captación es muy variable en intensidad y distribución en cada persona (*Figura 14*), pudiendo existir una intensidad desde nula a muy elevada y una distribución focal o difusa, desde heterogénea y parcheada a homogénea. La captación se localiza principalmente en el ventrículo izquierdo donde existe mayor masa muscular en comparación con las otras cavidades cardiacas. La intensidad de la captación en la pared del ventrículo derecho suele ser menos intensa a la del ventrículo izquierdo, pero en ocasiones puede ser similar a este. Ambas aurículas no suelen mostrar captación. La explicación de la intensa captación miocárdica radica en que este músculo está en permanente actividad durante todo el rastreo. No obstante, la variabilidad individual de captación cardiaca aún no es bien conocida, e influyen distintos factores como la edad, el tiempo de ayuno, los niveles de glucemia y la cantidad de hidratos de carbono ingeridos los días previos a la prueba. Se ha visto que en situaciones metabólicas donde el miocardio prefiere utilizar los ácidos grasos como fuente de energía en lugar de la glucosa, la captación de FDG es prácticamente nula. Así, en situaciones específicas donde interese valorar las captaciones cardiacas como en el caso de la EI, cabe la posibilidad de aplicar una dieta pobre en hidratos de carbono

y rica en grasas con un ayuno prolongado posterior previa a la exploración para disminuir la captación miocárdica del radiotrazador. No obstante, aún no se han establecido protocolos consensuados para las situaciones donde la importancia de la PET radica en valorar las captaciones a nivel del corazón.

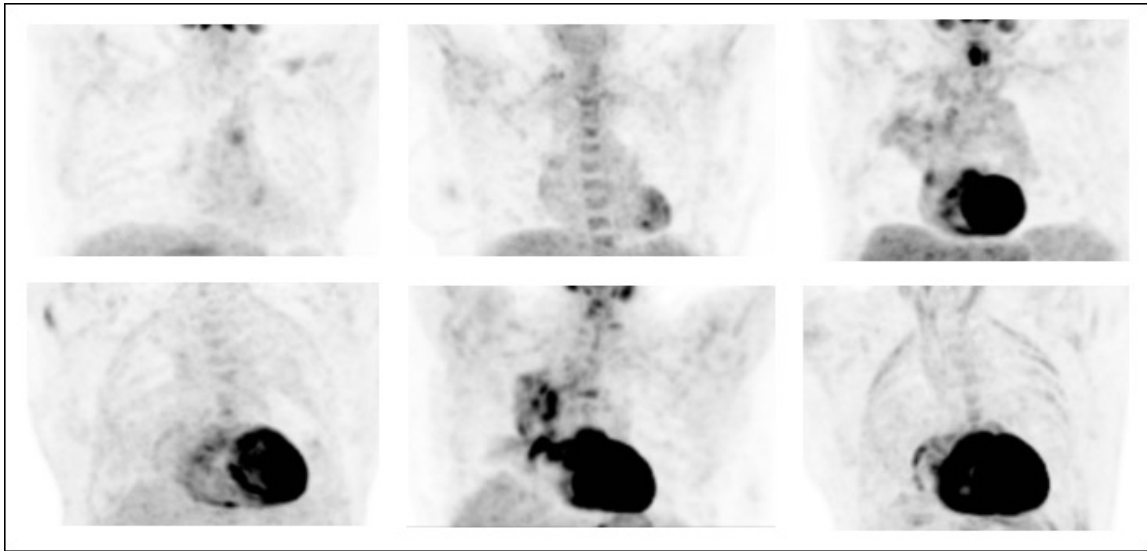


Figura 14. Diferentes patrones de captación cardíaca de 18F-fluorodesoxiglucosa.

3. Justificación del trabajo

3. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad grave, cuya incidencia ha aumentado, especialmente en ciertos grupos de población: pacientes ancianos¹, portadores de prótesis valvulares^{2,3} y en aquellos con dispositivos intracardiacos⁴. A pesar de los avances terapéuticos, con una mayor disponibilidad en el tratamiento antibiótico y la cada vez más frecuente cirugía en la fase activa, la mortalidad en últimas décadas ha permanecido invariable.

Para mejorar el pronóstico de la enfermedad es crucial realizar un diagnóstico precoz que permita instaurar el tratamiento antibiótico de forma temprana. No obstante, desafortunadamente la EI es una enfermedad que puede presentarse de múltiples formas clínicas y emular desde una enfermedad reumatológica o autoinmune hasta una enfermedad neurológica. Si a ello se añade que cada vez con más frecuencia afecta a pacientes ancianos con varias comorbilidades, el diagnóstico supone un auténtico desafío y con frecuencia se hace con un retraso que penaliza claramente las posibilidades de curación del paciente. Por otra parte, existe la posibilidad de emitir un juicio diagnóstico de EI en pacientes que en realidad no la tienen, sometiéndolos a los riesgos inherentes a los cuidados sanitarios y la terapia farmacológica.

Clásicamente el diagnóstico de EI se ha basado en hallazgos clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos, según los Criterios modificados de Duke⁵. Estos tienen una buena sensibilidad (80%) al final del seguimiento, pero su capacidad diagnóstica al inicio de la enfermedad es menor, problema que es incluso más evidente en pacientes portadores de prótesis y de dispositivos intracardiacos, en los que la precisión diagnóstica de la ecocardiografía es peor⁶⁻⁹.

En los últimos años se han introducido nuevas técnicas de imagen metabólica y funcional¹⁰, entre las que destaca la tomografía por emisión de positrones / tomografía computerizada con ¹⁸F-Fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG PET/TC). Ésta demostró ser de gran utilidad en la detección de enfermedades infecciosas, inicialmente en fiebre de origen desconocido¹⁰ y más tarde en infección de dispositivos intracardiacos y prótesis valvulares¹¹⁻¹⁸. Por ello los últimas Guías Clínicas de Endocarditis Infecciosa de la

Sociedad Europea de Cardiología de 2015 ¹⁹, con resultados muy preliminares, han incluido la captación anormal de radiotrazador como un criterio diagnóstico mayor.

No obstante, no existen criterios uniformes en la interpretación de las imágenes proporcionadas por la PET/TC en estos pacientes, el número de estudios es muy escaso y los resultados obtenidos hasta el momento son muy dispares, con valores de sensibilidad (39-73%), especificidad (80-93%), valor predictivo positivo (64-85%) y valor predictivo negativo (67-82%) que son lo suficientemente buenos ni reproducibles para incluir esta técnica en la práctica clínica diaria.

Por otra parte, únicamente se ha tenido en cuenta esta técnica para el diagnóstico de la enfermedad en pacientes portadores de prótesis y de dispositivos, sin considerarla en pacientes con EI sobre válvula nativa²⁰. Además, apenas se ha evaluado la relevancia del diagnóstico de las metástasis sépticas²¹⁻²², que a priori podría estratificar mejor el riesgo de nuevas embolias y cambiar el pronóstico del paciente. Por último, el rastreo corporal podría detectar posibles captaciones patológicas de FDG extra-cardiacas compatibles con otros focos infecciosos e incluso tumores no diagnosticados.

En cuanto al método de interpretación de la PET, aún no está establecido un protocolo que defina criterios claros. Algunos grupos utilizan la imagen no corregida para evitar el artefacto de hipercorrección secundario a la alta densidad del material protésico, mientras que otros no lo hacen. Además, no existe consenso tampoco al valorar la captación en la región de interés (ROI), ya que cada grupo compara la captación del radiotrazador en la ROI con la captación fisiológica del paciente en distintas localizaciones (resto del miocardio¹⁶, ventrículo derecho¹⁷, parénquima pulmonar, etc.)

Por estos motivos, considero que un estudio cuyo objetivo sea el análisis de la utilidad y del impacto de la 18F-FDG PET/TC en el diagnóstico y el tratamiento de la EI, es de gran interés y relevancia para la comunidad científica.

4. Hipótesis de trabajo

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La PET/TC con 18F-FDG es una prueba de imagen multimodalidad que permite una evaluación funcional y anatómica conjunta. Su uso puede mejorar el diagnóstico precoz de la endocarditis infecciosa, principalmente en pacientes en los que existan dudas iniciales. Además, en el mismo procedimiento permite diagnosticar posibles embolias sépticas y complicaciones extra-cardiacas, así como diagnósticos infecciosos alternativos.

Por último, esta prueba puede ayudar en la localización incidental de patología neoplásica no conocida, que en la población predominante actualmente, ancianos con pluripatología, no es infrecuente; y en ciertos pacientes como aquellos infectados por *S. bovis* es común, puesto que se asocia a neoplasia de colon.

5. Objetivos

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

- Valorar la utilidad de la PET/TC con 18F-FDG para el diagnóstico de endocarditis infecciosa en distintos escenarios clínicos: válvulas nativas, prótesis valvulares tanto biológicas como mecánicas y dispositivos electrónicos intracardiacos; en pacientes con uno o varios posibles focos intracardiacos de infección.
- Valorar la utilidad de la PET/TC con 18F-FDG en el diagnóstico de los distintos tipos de infección de los dispositivos intracardiacos: infección local del bolsillo del generador frente a endocarditis infecciosa asociada a dispositivo intracardiaco.
- Valorar la utilidad de la PET/TC con 18F-FDG en pacientes tubo protésico en aorta ascendente.
- Valorar la utilidad de la PET/TC con 18F-FDG en comparación con la utilidad de la ecocardiografía en la endocarditis infecciosa.
- Valorar la utilidad de la PET/TC con 18F-FDG en el diagnóstico de embolias sépticas en la endocarditis infecciosa y su relevancia clínica.

5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar la utilidad de la PET/TC con 18F-FDG considerando la captación patológica de FDG en el foco de interés como criterio diagnóstico mayor para endocarditis infecciosa.
- Valorar la utilidad de la PET/TC con 18F-FDG considerando la captación patológica de FDG en el foco de interés como criterio diagnóstico mayor y las embolias (captación patológica de FDG extracardiaca o criterios de embolia en la imagen de la tomografía computerizada) como criterio diagnóstico menor para endocarditis infecciosa.

- Valorar la utilidad de la PET/TC con 18F-FDG en el diagnóstico de endocarditis infecciosa mediante la interpretación semicuantitativa de la imagen obtenida.
- Valorar factores que puedan modificar la capacidad diagnóstica de la PET/TC con 18F-FDG.
- Valorar la utilidad de la PET/TC con 18F-FDG para el diagnóstico de patología neoplásica en pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa, así como su repercusión clínica y en el pronóstico de los mismos.
- Valorar la utilidad de la PET/TC con 18F-FDG para el diagnóstico de patología infecciosa extracardiaca.

6. Material y métodos

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. **POBLACIÓN A ESTUDIO**

Se reclutaron de manera prospectiva todos aquellos pacientes con sospecha de EI valorados por el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos, en concreto por el Grupo de expertos en EI, desde noviembre de 2012 a marzo de 2016.

Se incluyeron pacientes en los que los criterios modificados de Duke aplicados en el momento de la sospecha diagnóstica clasificaron la EI como *definitiva, posible o rechazada*.

6.2. **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes de ambos sexos ≥ 18 años.
- Sospecha clínica diagnóstica de endocarditis infecciosa, apoyada por los criterios modificados de Duke.
- Idealmente se debía haber realizado una prueba ecocardiográfica con anterioridad (ETT o ETE) pero en el caso de sospecha de infección local de la bolsa del generador en dispositivos intracardiacos, el no tener ecocardiograma previo no fue criterio de exclusión.
- Todos los pacientes se recogieron en una base de datos de EI multipropósito aprobada por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos.
- El estudio PET/TC se realizó con la mayor premura posible, preferiblemente antes de transcurridas 72 horas del inicio del tratamiento antibiótico. No obstante, la superación del intervalo de tiempo no fue criterio de exclusión, puesto que muchos pacientes eran referidos de otros centros.
- Los pacientes fueron obligatoriamente evaluados de forma integral por el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos.
- El paciente autorizó la realización de la prueba de forma libre, por medio de consentimiento informado (*Anexos III y IV*) de uso compasivo por indicación no contemplada en ficha técnica, así como para la administración de

contraste yodado intravenoso si no existió contraindicación (por alergia o insuficiencia renal). Además, autorizó su inclusión en el registro de datos anónimo multipropósito para el estudio de la endocarditis infecciosa.

6.3. **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Embarazo.
- Comorbilidades asociadas que contraindicasen la prueba como insuficiencia renal que impidiera el uso de contraste intravenoso o alergia al mismo.
- Situación del paciente que impidiera tolerar la prueba:
 - Inestabilidad hemodinámica: shock tanto séptico como cardiogénico, insuficiencia cardíaca en edema agudo de pulmón o situación que precisara ingreso en la Unidad de Cuidados Agudos Cardiológicos o la Unidad de Cuidados Intensivos (como por ejemplo un ictus de gran extensión).
 - Indicación de cirugía cardíaca emergente o urgente.
- Realización de pruebas con radiación, como una tomografía computerizada en los días previos, para evitar una mayor exposición tanto a la radiación como al contraste intravenoso.

6.4. **DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA**

I. **EVALUACIÓN CLÍNICA**

Todos los pacientes fueron evaluados por un equipo experto en EI, que incluyó: Cardiólogos clínicos, expertos en Imagen Cardíaca, Cirujanos Cardíacos, Microbiólogos, especialistas en Anatomía Patológica y especialistas en Medicina Nuclear.

Las características clínicas analizadas fueron: edad, antecedentes médico-quirúrgicos no cardiológicos y cardiológicos, intervenciones en los meses previos, toma de antibióticos, etc.

Se tuvieron en cuenta los parámetros analíticos el día que se realizó la prueba, entre los que cabe destacar aquellos que reflejan el estado inflamatorio del paciente:

leucocitos totales y fórmula leucocitaria, plaquetas, Proteína C-reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y procalcitonina. La hoja inicial de recogida de datos puede verse en el *Anexo I*.

Se realizó un estudio microbiológico mediante extracción de tres pares de hemocultivos al ingreso y 48-72 horas después para comprobar la respuesta al tratamiento. En aquellos casos en los que los hemocultivos fueron negativos se realizó un rastreo microbiológico mayor con serología para microorganismos que pueden producir EI (*Bartonella*, *Brucella*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Legionella*). En aquellos casos en los que se dispuso de la válvula o dispositivo (cirugía o necropsia) se realizó cultivo de los mismos siempre que fue posible.

Se llevó a cabo un estudio con ecocardiograma transtorácico y transesofágico en todos los pacientes. Las imágenes fueron interpretadas por expertos en Imagen Cardíaca y por el equipo experto en EI, de acuerdo a las recomendaciones internacionales⁴⁸.

II. CRITERIOS MODIFICADOS DE DUKE PARA EL DIAGNÓSTICO DE EI

Los criterios diagnósticos modificados de Duke³³, visibles en la *Tabla 2*, se aplican normalmente al paciente con sospecha de EI. En este caso el objetivo fue evaluar la utilidad de la PET/TC en el diagnóstico de la EI en pacientes que pueden tener más de un foco posible de infección, por lo que estos criterios se aplicaron a cada uno de los focos. Por tanto, el criterio ecocardiográfico y el criterio menor de predisposición fueron independientes para cada foco, mientras que el resto (microbiología, fiebre, fenómenos inmunológicos y fenómenos vasculares) fueron comunes para todos los focos de un mismo paciente. En la *Tabla 7* se expone un ejemplo.

Estos criterios establecieron la EI como: *definitiva*, *posible* o *rechazada*.

- *Definitiva*
 - Dos criterios mayores.
 - Un criterio mayor y tres criterios menores.
 - Cinco criterios menores.
- *Posible*
 - Un criterio mayor y un criterio menor.
 - Tres criterios menores.

- *Rechazada*
 - Diagnóstico alternativo firme.
 - Resolución de la sintomatología.
 - No cumple criterios de El posible.

6.5. **TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES CON 18F-FDG / TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA: 18F-FDG PET/TC**

La prueba se realizó preferiblemente en las primeras 72 horas desde la sospecha clínica, pero teniendo en cuenta que un alto porcentaje de pacientes atendidos por el Servicio de Cardiología fueron referidos de otros centros, el retraso en la misma no se consideró un criterio de exclusión.

I. PREPARACIÓN DEL PACIENTE

Con el fin de disminuir la captación fisiológica del radiotrazador en el miocardio se tomaron principalmente tres medidas¹¹⁶⁻¹¹⁸:

- Dieta rica en grasas y pobre en hidratos de carbono idealmente los dos días previos y de no ser posible, el día previo.
- Ayuno de 12 horas previas a la administración del radiotrazador.

En la *Figura 15* se muestra la influencia de la correcta preparación en la captación fisiológica de 18F-FDG del miocardio.

- Dado que algún caso previo había documentado disminución de la captación fisiológica cardíaca con administración de heparina¹¹⁸; se administraron 50 unidades de heparina sódica por kilogramo de peso del paciente en bolo 15 minutos antes, siempre y cuando no existiera contraindicación por riesgo de hemorragia o coagulopatía conocida. El hecho de no poder administrarla no fue limitante para realizar el estudio. En los pacientes que estaban con perfusión continua de heparina sódica, ésta se mantuvo durante la realización de la prueba y en ellos no se administró una dosis adicional de heparina. La influencia de la administración de heparina sódica en la

captación fisiológica de radiotrazador por parte del miocardio se puede ver en la *Figura 16*.

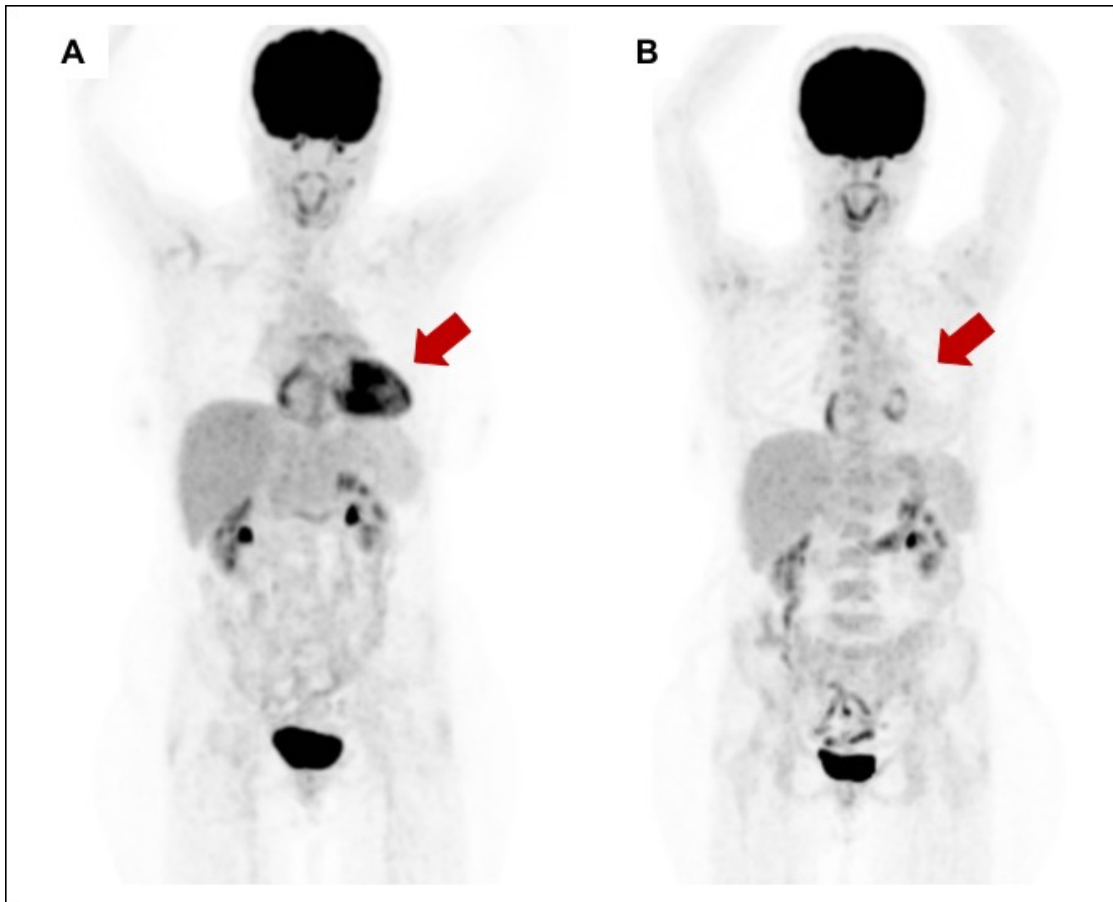


Figura 15. Influencia de la dieta y el ayuno en la captación fisiológica de ^{18}F -FDG por el miocardio.

Se pueden ver dos imágenes de proyección de máxima intensidad de dos estudios con tomografía por emisión de positrones/tomografía computerizada del mismo paciente con sospecha de endocarditis infecciosa sobre prótesis mecánica mitral. El primero de ellos se llevó a cabo sin preparación previa de forma urgente y en el mismo se puede observar captación de radiotrazador en todo el miocardio lo que hizo el estudio no valorable. El segundo se llevó a cabo con preparación previa a base de dieta rica en grasas y pobre en hidratos de carbono durante 48 horas y 12 horas de ayuno. Se confirmó la captación patológica a nivel de la prótesis mitral tal como indica la flecha.

Previamente a la realización de la prueba, el equipo de Medicina Nuclear llevó a cabo una breve anamnesis con el fin de descartar contraindicaciones para la misma. Se le explicó nuevamente al paciente en qué consistía la prueba y se comprobaron las firmas de los consentimientos informados para la administración de contraste yodado intravenoso y para la realización de la prueba de imagen como uso compasivo por indicación no contemplada en la ficha técnica (*Anexos I y II*).

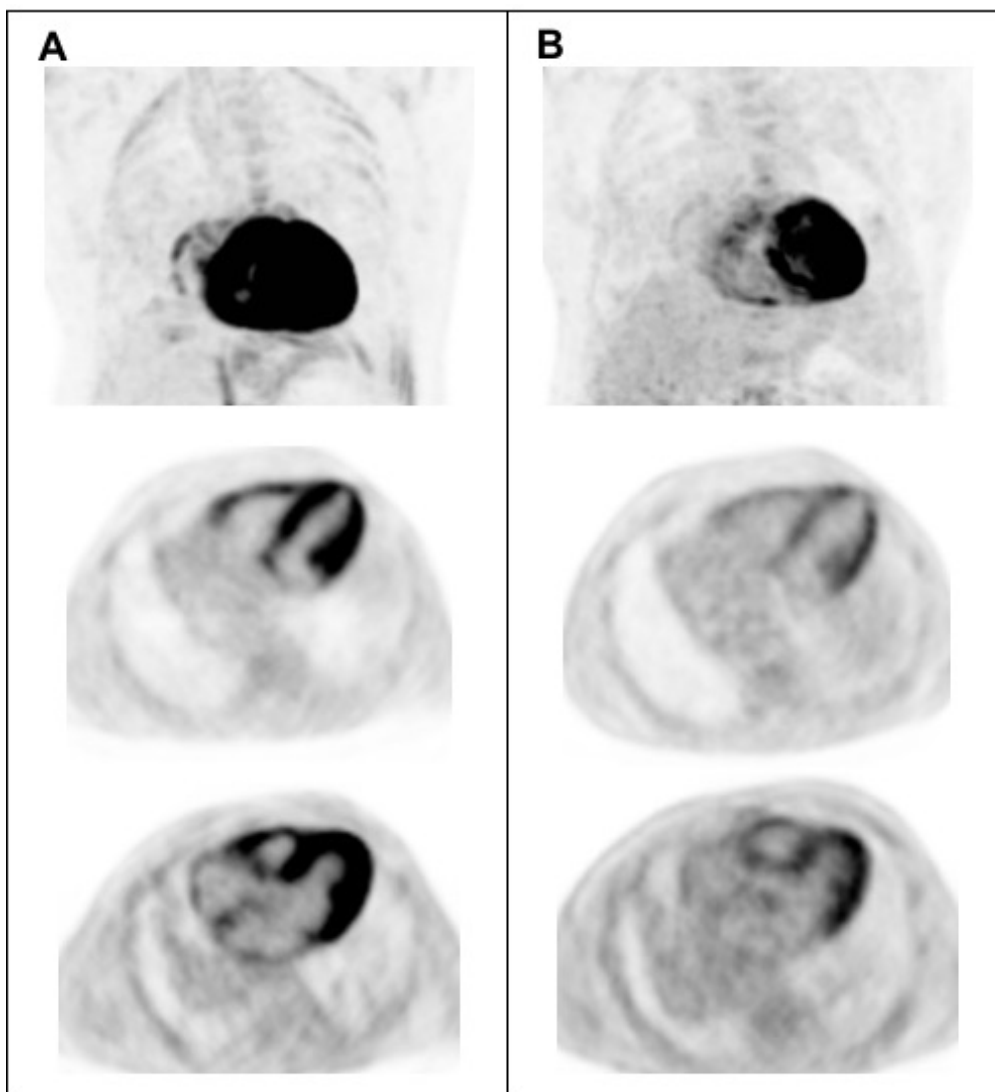


Figura 16. Influencia de la administración de heparina sódica en la captación fisiológica de 18F-fluorodesoxiglucosa en el miocardio.

Las imágenes corresponden a dos estudios de tomografía por emisión de positrones/ tomografía computerizada con 18F-fluorodesoxiglucosa en el mismo paciente, el primero de ellos (A) sin heparina y el segundo (B) con administración de heparina sódica intravenosa a una dosis de 50 UI en bolo por kilogramo de peso. El primero no es valorable debido a una alta captación fisiológica que impide visualizar focos de mayor captación en el miocardio. A pesar de que la captación fisiológica sigue siendo elevada en el segundo, la administración de heparina la disminuyó.

La prueba se realizó de acuerdo a las guías de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (*European Association of Nuclear Medicine; EANM*)¹¹⁹⁻¹²⁰.

Se canalizó una vía periférica y se midió la glucemia capilar, que debía estar comprendida entre 120-200 mg/dL. En caso de que fuera mayor se corrigió incluso mediante administración de insulina. A continuación, se procedió a la administración del radiotrazador: 5 MBq de 18F-FDG por kilogramo de peso.

Una vez administrado, el paciente permaneció en reposo en una sala durante 45-60 minutos para permitir la correcta distribución del radiotrazador por el organismo. En este proceso fue fundamental que el paciente estuviera tranquilo, sin realizar ninguna actividad cognitiva (“reposo sensorial”), lo que favorece el depósito de la 18F-FDG en las zonas metabólicamente más activas.

II. REALIZACIÓN DE LA PRUEBA

Durante la espera el médico nuclear estableció el protocolo de adquisición, que incluyó desde el cerebro hasta el tercio proximal de los miembros inferiores. Pasados los 60 minutos el paciente se pasó al tomógrafo (Siemens® modelo Biograph 6 TruePoint), formado por un TC con un solo detector de seis cortes y de un PET que consta de cuatro anillos detectores con cristales de oxiortosilicato de lutecio (LSO) con un tamaño de 4,0 x 4,0 x 20 mm cada cristal, un campo axial de 21,6 cm y un campo transaxial de 60,5 cm. Se adquirió en 3D, con una ventana de coincidencia de 4.1 nseg.



Figura 17. Equipo de tomografía por emisión de positrones / tomografía computerizada (PET/TC) modelo *Biograph 6*.

Una vez tumbado el paciente se planificó el topograma y se administró contraste yodado según las medidas del paciente. Normalmente se usaron 130 ml a una velocidad de 2,5 ml/s. Cuando la mitad de la dosis había pasado se iniciaba la adquisición de la TC en fase portal (110 kV y 95 mAS, rotación del tubo de 0,5 s, 5 mm de grosor), inicialmente de pulmón en inspiración mantenida y luego del resto del cuerpo. La imagen se obtuvo

con una matriz de 512 y pixel de 1 mm. Seguidamente se hizo la adquisición del estudio PET de forma caudo-craneal con una duración de 3 minutos por cama y una superposición del 20%.

Al finalizar el estudio se reconstruyó la imagen, se realizó la corrección de atenuación y se fusionaron los estudios.

En la *Figura 18* se muestra un esquema de la secuencia de realización de la prueba.

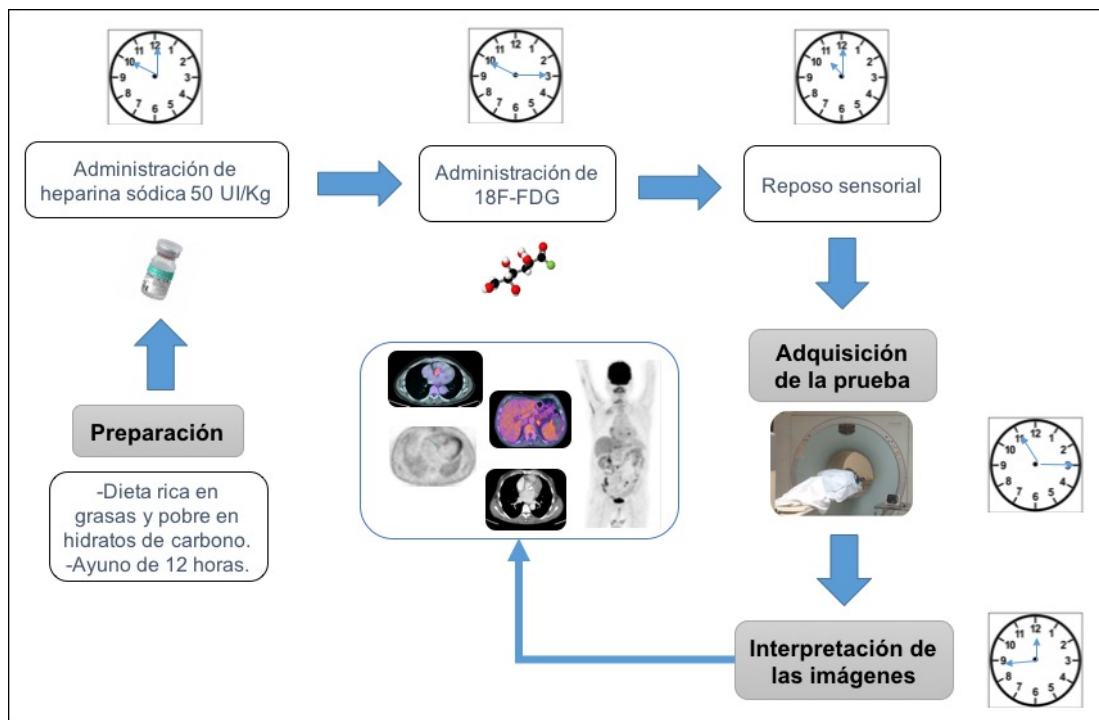


Figura 18. Esquema de la secuencia de realización de la prueba.

a. DOSIMETRÍA

La dosis de radiación de la TC se suele expresar en amperios (AS), voltios (Kv) y DLP; mientras que la dosis de radiación debida a radiación ionizante generada por el radioisótopo (^{18}F -FDG) se calcula en curios (mCi).

Para poder estimar la dosis global de radiación que recibe un paciente en una prueba PET/TC se utiliza una unidad común para ambos tipos de radiación: el Sievert (Sv), que expresa la radiación absorbida por la materia viva.

En los pacientes de este estudio la dosis de radiación absorbida fue aproximadamente 20-27 mSv, 15-20 mSv por la radiación de la TC y 5-7 mSv por la PET,

con un rango variable de dosis en función del peso y la talla de cada individuo.

En la *Figura 19* se desglosa la radiación debida a cada parte del estudio.

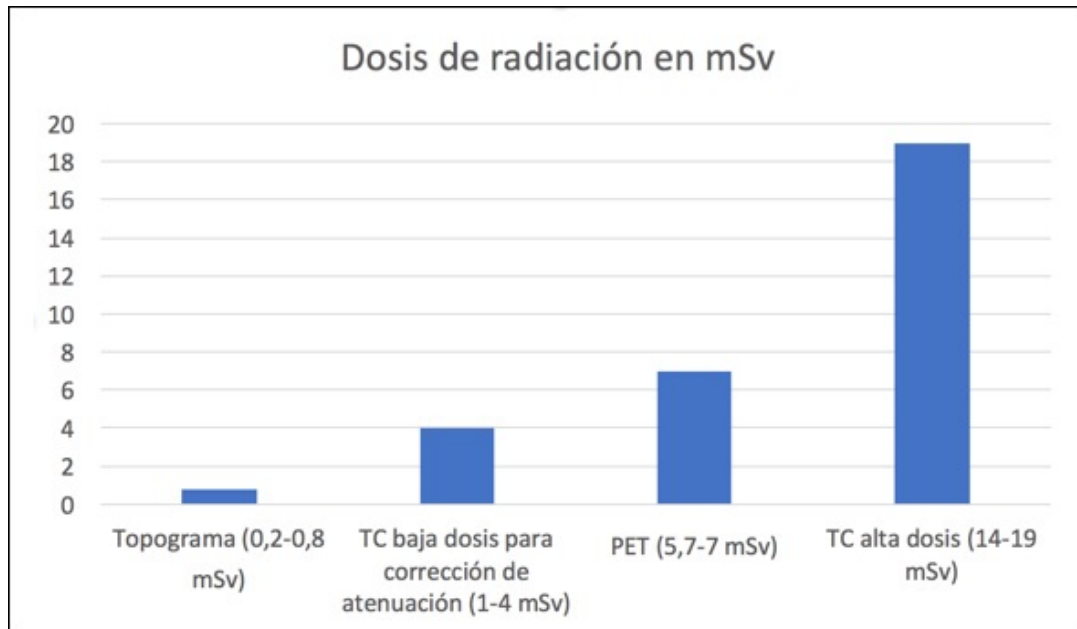


Figura 19. Desglose de radiación debido a cada parte del estudio PET/TC.

III. INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES

Las imágenes fueron interpretadas por dos médicos especialistas en Medicina Nuclear y un radiólogo. Se puede encontrar información más detallada acerca de los criterios de interpretación de las imágenes en el artículo publicado por nuestro grupo de investigación en la *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*¹²¹.

a. ANÁLISIS VISUAL DE LA IMAGEN PET CORREGIDA

Se consideró patológica y se informó por tanto como positiva para patología inflamatoria-infecciosa toda captación de radiotrazador (de cualquier intensidad y distribución en la ROI) visualizada en la imagen PET y que persistía en la imagen de PET no corregida (*Figura 20*).

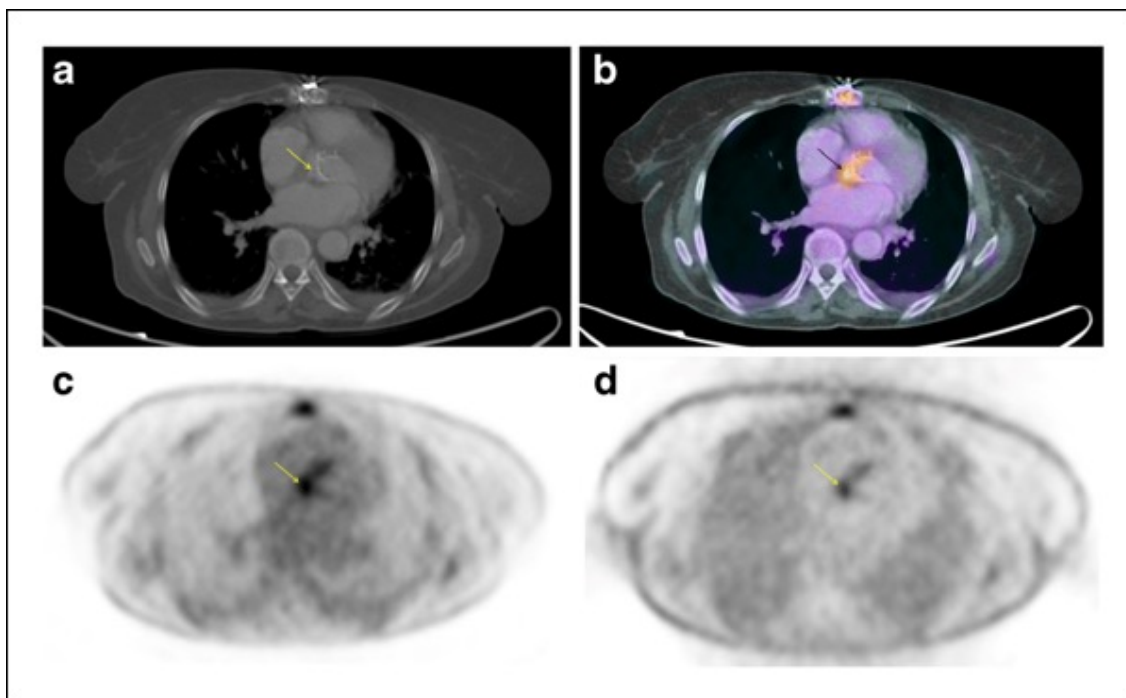


Figura 20. Criterio para considerar la imagen como positiva para infección.

Mujer de 66 años portadora de prótesis valvular aórtica desde hacía dos años que fue referida por sospecha de endocarditis infecciosa (la imagen del ecocardiograma transesofágico mostraba una vegetación y los hemocultivos fueron positivos para *S. sanguis*). a. Imagen de tomografía computerizada en la que la flecha señala la prótesis. b Tomografía por emisión de positrones / tomografía computerizada con 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG PET/TC) en la que se observa captación patológica de 18F-FDG en la prótesis aórtica, con mayor intensidad en la región posterolateral derecha (SUV max 9,2, señalado con la flecha). c y d. Esta captación patológica se puede observar claramente en las imágenes de PET tanto en la que tiene corrección de atenuación (c) como en la que no (d), y se diferencia claramente del tejido adyacente. ¹¹⁹ "Publicado con permiso del editor. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43:2401-2412. Copyright © 2016 Todos los derechos reservados."

Aquellas captaciones visualizadas en la imagen PET pero que no persistían en la imagen no corregida, se consideraron un artefacto de hipercorrección y se informaron como no patológicas y por tanto negativas para patología inflamatoria-infecciosa activa a dicho nivel.

b. ANÁLISIS VISUAL DE LA IMAGEN PET NO CORREGIDA

La captación de radiotrazador en la imagen no corregida se evaluó mediante análisis visual, clasificando las imágenes en una escala de grises del 1 al 3 (Figura 21).

- 1: Captación de leve intensidad sin que pudiera diferenciarse de la captación en el resto del corazón o del fondo adyacente en el caso del generador o del trayecto del cable extra-cardiaco.

- 2: Captación de moderada intensidad que, aunque con dificultad, podía diferenciarse de la captación en el resto del corazón o del fondo adyacente en el caso del generador o del trayecto del cable extra-cardíaco.
- 3: Captación de gran intensidad que se diferenciaba claramente de la captación en el resto del corazón o del fondo adyacente en el caso del generador o del trayecto del cable extra-cardíaco.

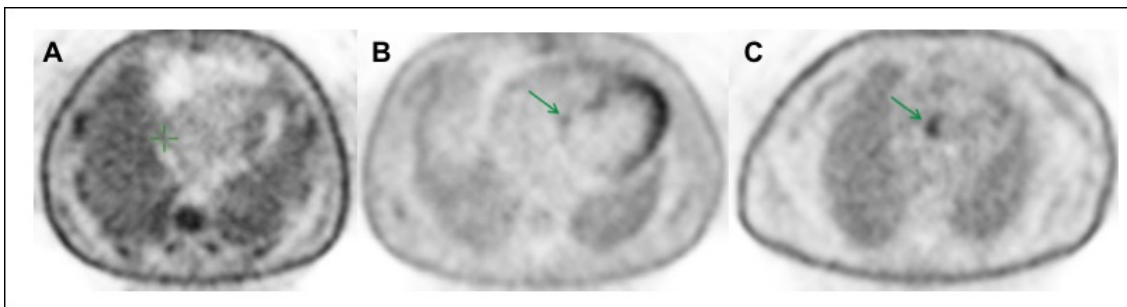


Figura 21. Evaluación de la imagen no corregida mediante escala de grises.

En el apartado A se puede observar persistencia de captación que no se puede diferenciar del fondo adyacente, o lo que es lo mismo de grado 1. En el apartado B la flecha indica persistencia de la captación que puede diferenciarse del fondo aunque con dificultad, grado 2. En el apartado C se observa una captación que se diferencia claramente del fondo adyacente, grado 3. ¹²¹ "Adaptado y publicado con permiso del editor. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43:2401-2412. Copyright © 2016 Todos los derechos reservados."

c. ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO DE LA IMAGEN PET CORREGIDA

El análisis semicuantitativo se realizó comparando el SUV en el área de interés con la captación fisiológica de ¹⁸F-FDG en otras zonas, obteniendo la SUV max. En primer lugar, se comparó con el SUV max en el pool vascular, midiendo una región de interés (ROI) de unos 3 mm en una región central endovascular de la aorta ascendente, y por otra parte con el parénquima hepático (ROI de unos 3 cm en una región del lóbulo hepático derecho donde exista una captación lo más homogénea posible), tal como puede observarse en la *Figura 22*.

La escala de captación de FDG resultante fue la siguiente:

- 0: Ausencia de captación en la ROI.
- 1: Valor de SUV max en la ROI menor a la captación del pool vascular.
- 2: Valor de SUV max en la ROI mayor a la captación del pool vascular pero menor a la captación hepática.

- 3: Valor de SUV max en la ROI mayor a la captación hepática sin llegar a duplicarla.
- 4: Valor de SUV max en la ROI por encima del doble de la captación hepática.

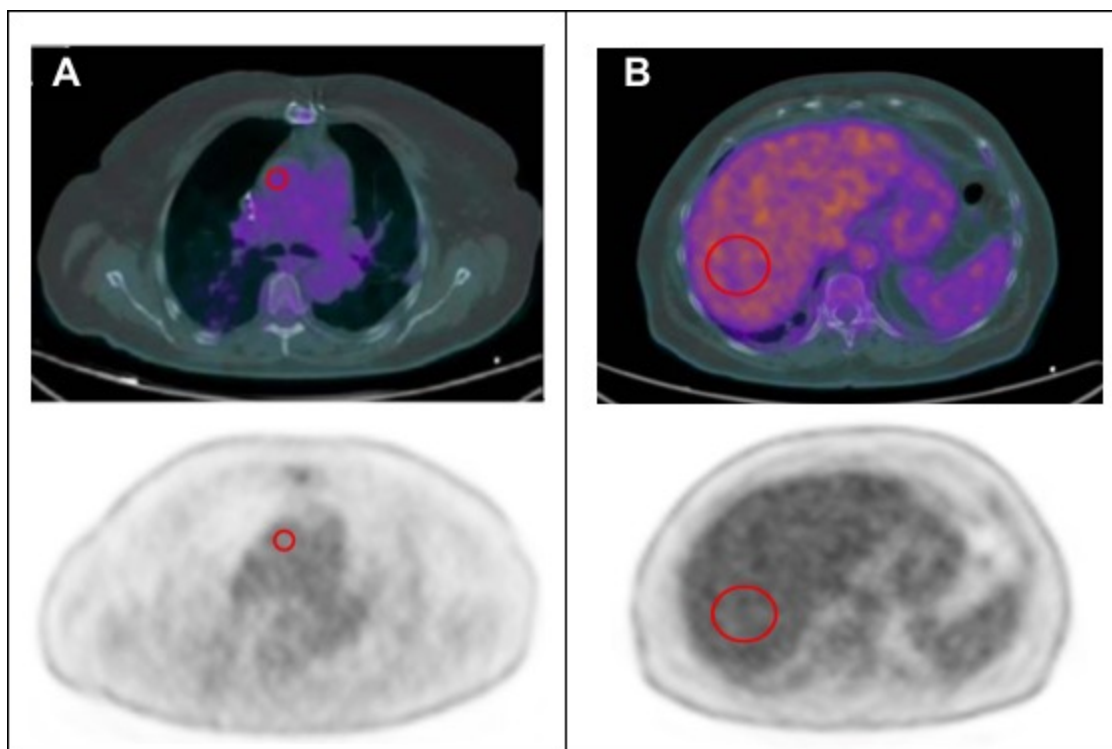


Figura 22. Cálculo de la captación fisiológica de FDG en la aorta ascendente y en el parénquima hepático con administración de contraste yodado intravenoso.

Todos los datos fueron registrados en la hoja de recogida de datos de la PET/TC que puede verse en el *Anexo II*.

IV. CRITERIOS POR PET/TC DE EMBOLIAS EXTRACARDIACAS

Se tuvieron en cuenta las imágenes de la PET y las de la TC.

Se consideró embolia séptica cualquier captación patológica de ^{18}F -FDG que no pudiera justificarse por otros motivos como traumatismo agudo, patología infecciosa no embólica, patología tumoral o degenerativa. Además, debía ser altamente sospechosa de embolia por su localización o porque existieran alteraciones morfológicas adicionales visualizadas en la TC con contraste yodado intravenoso que apoyaran el diagnóstico (*Figura 23*).

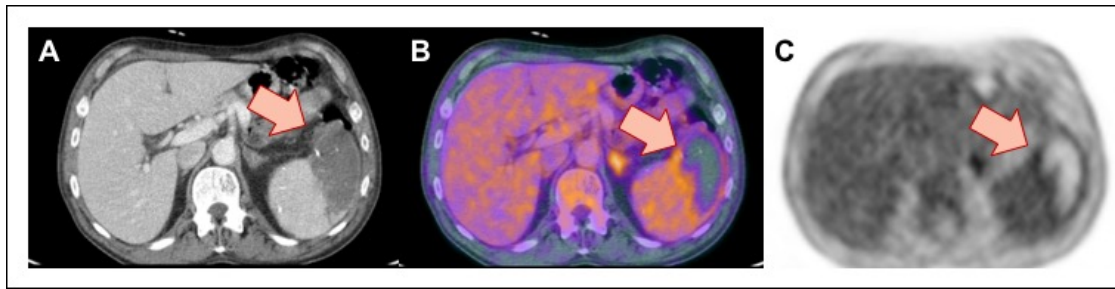


Figura 23. Criterios para considerar la imagen sugerente de embolia.

Se muestran la imagen de TC (A), PET/TC (B) y PET no corregida para atenuación. Se puede observar la ausencia de captación de contraste en una zona extensa del bazo con morfología triangular, altamente sospechosa de embolia. En las imágenes de la PET no se observa captación lo que no confirma completamente que sea séptica.

En caso de visualizarse alteración morfológica en la TC compatible con una embolia, aunque sin captación patológica de 18F-FDG se clasificó como infarto de probable origen séptico. Siempre se contrastó con otras pruebas de imagen del paciente tanto previas como realizadas con posterioridad.

6.6. **DIAGNÓSTICO DEFINITIVO o PATRÓN ORO**

El “*gold standard*” o patrón oro fue la anatomía en los casos en los que estuvo disponible, es decir, en aquellos pacientes sometidos a cirugía o en aquellos que fallecieron y en los que se realizó necropsia. En el caso de la cirugía primó el criterio diagnóstico del cirujano experto en este tipo de patología y se tuvieron además en cuenta la anatomía patológica y la microbiología de la pieza quirúrgica.

Este patrón oro fue aplicado individualmente a cada foco, existiendo la posibilidad de que en un mismo paciente se aplicase el criterio quirúrgico en un foco y en otro no (por ejemplo, si se operó la válvula aórtica pero no la tricúspide). Además, en algunos casos, se tuvo en cuenta este patrón aunque no se sustituyera la válvula. Tal es el caso de un paciente con EI aórtica en el que se llevó a cabo recambio valvular aórtico y en el que inicialmente existían dudas de si la válvula mitral estaba infectada. El cirujano revisó “*in situ*” la válvula mitral y no detectó datos de infección. Se dio por bueno el criterio del cirujano y en el seguimiento del paciente no se detectaron datos de infección mitral, se consideró el criterio visual del cirujano como patrón oro.

En los casos en los que no se dispuso de información anatómica, el patrón oro fue el juicio diagnóstico final establecido por el equipo experto en EI al final de la enfermedad y tras seis meses de seguimiento.

Tabla 7. Ejemplo de criterios de Duke aplicados a cada posible foco de infección.

Criterio de Duke	Foco aórtico	Foco mitral
Criterios mayores		
• Cultivos	+ (<i>S.bovis</i>)	+ (<i>S.bovis</i>)
• Ecocardiograma	+ (vegetación)	-
Criterios menores		
• Predisposición	+ (válvula protésica)	+ (válvula protésica)
• Fiebre	+	+
• Fenómenos vasculares	-	-
• Fenómenos inmunológicos	-	-
• Microbiológico	-	-
<p>Paciente portador de prótesis mecánicas aórtica y mitral que acude por fiebre. Los hemocultivos son positivos para <i>S. bovis</i>. Este paciente tiene dos posibles focos de infección: prótesis mitral y prótesis aórtica. El ecocardiograma transesofágico inicial objetivó una vegetación aórtica y no hubo datos sugerentes de EI en la mitral. Los criterios de Duke en cada foco establecieron una <i>El definitiva</i> en el foco aórtico y <i>El posible</i> en el mitral.</p>		

7. Análisis estadístico

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresaron como medianas con desviación estándar o media y rango intercuartílico en caso de distribución asimétrica, y se compararon mediante el test paramétrico T de Student. En el caso de categorías múltiples, se utilizó el test de ANOVA.

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes y se compararon con el test de la χ^2 y el test de Fisher según correspondiera.

Los datos de la ecocardiografía y de la PET/TC se analizaron y compararon mediante el coeficiente de Kappa. Éste coeficiente o índice puede tomar valores desde -1 (discordancia sistemática) a 1 (concordancia sistemática). En función de los valores la concordancia se clasifica como: excelente si es $>0,8$; buena si es de $0,61$ y $0,8$; moderada si está comprendida entre $0,41$ y $0,6$; baja si se encuentra entre $0,21$ y $0,4$; y pobre si es $< 0,21$.

La validez diagnóstica de los Criterios de Duke al ingreso, la ecocardiografía y la PET/TC para cada foco se compararon con el patrón oro (idealmente confirmación anatómica y en caso de no estar disponible ésta se estableció un diagnóstico clínico de consenso por el equipo experto en endocarditis). Éste fue el diagnóstico final que se estableció en dos categorías: infección confirmada o rechazada. Se calcularon la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), con los intervalos de confianza al 95%.

Además, se evaluó la capacidad diagnóstica de los Criterios de Duke al añadir los hallazgos de la PET/TC como criterio mayor y menor según la nueva definición de los criterios diagnósticos de las guías de EI de la ESC¹⁹.

Todos los cálculos anteriores se realizaron para todos los focos en global y posteriormente según el tipo de foco, es decir: VN, PV y DIC.

Los valores de SUV max y SUV ratio se compararon entre los casos de EI definitiva, posible y rechazada según los CD al ingreso y entre el diagnóstico final de EI confirmada o rechazada. Se utilizaron curvas receptor-operador (ROC) para determinar los valores de corte con la mejor combinación de sensibilidad-especificidad para detectar infección. Por otro lado, se estimó mediante regresión logística binaria el área bajo la curva (ABC)

para la variable cuantitativa SUV max en función del diagnóstico clínico final. Dicho parámetro se expresa con valores comprendidos entre 0,5 y 1, correspondiendo un área igual a 1 a una prueba diagnóstica perfecta y un área de 0,5 a una prueba sin poder diagnóstico. Se calcularon las ABC con sus intervalos de confianza al 95% y la significación estadística.

Además, se evaluó la influencia de distintas variables en la aparición de falsos positivos y falsos negativos en la PET/CT. Inicialmente se realizó un análisis univariable y posteriormente un análisis multivariable de regresión logística.

Por último, se calculó la variabilidad inter-observador en la interpretación de las imágenes de la PET/TC entre dos médicos especialistas en Medicina Nuclear mediante el coeficiente Kappa.

Todos los test fueron bilaterales y las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas con valores de $p < 0,05$ (error tipo α).

Los análisis estadísticos se realizaron con los paquetes Stata/IC12.1 (StataCorp, College Station, Texas, USA) e IBM SPSS versión 20.

8. Resultados

8. RESULTADOS

Durante el periodo de reclutamiento ingresaron en el Hospital Clínico San Carlos 120 pacientes con sospecha de EI. De estos, 95 pacientes con 139 posibles focos de infección fueron incluidos en el estudio: 77 prótesis valvulares (43 mecánicas y 34 biológicas), 34 válvulas nativas y 28 dispositivos intracardiacos. Aquellos con más de un foco se distribuyeron de la siguiente manera: 10 pacientes tenían dos o más prótesis; 6 pacientes eran portadores de una PV y un DIC; 5 tenían 2 PV y un DIC; 1 paciente era portador de una PV, un DIC y una VN reumática; 3 tenían una PV y una VN reumática; 5 tenían VN patológica y portaban un DIC y 5 tenían dos VN sospechosas de estar infectadas.

El flujo de pacientes, así como las causas de exclusión del estudio se pueden observar en la *Figura 24*. Las características basales se recogen en la *Tabla 8*.

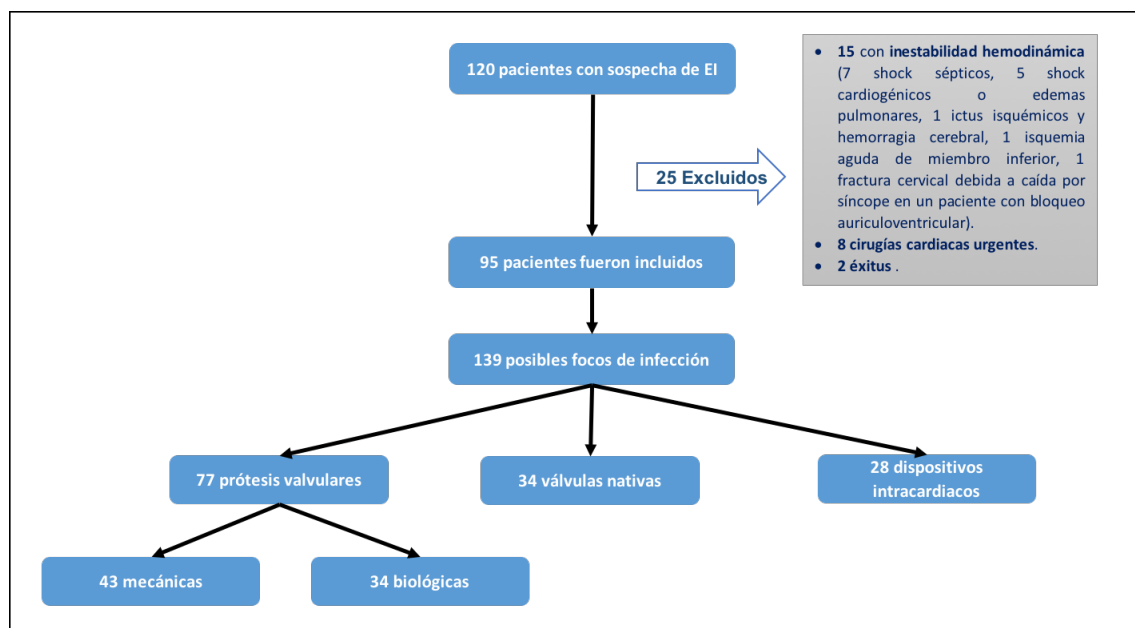


Figura 24. Diagrama de flujo del estudio.

De los 120 pacientes, 25 fueron excluidos por las razones recogidas, incluyéndose finalmente 95 pacientes con 139 posibles focos de interés. *EI: endocarditis infecciosa; TC: tomografía computerizada.*

Tabla 8. Características basales.

Características	N= 95 pacientes (%)
Edad	70 (+/-13)
Sexo masculino	64 (68%)
Diabetes mellitus	23 (24%)
Historia oncológica	12 (12.6%)
• Tumor activo	3 (3.3%)
Inmunosupresión	3 (3.3%)
Hepatopatía	8 (8.4%)
Índice de comorbilidad	4.3 (+/-2.4)

En cuanto a los criterios de Duke aplicados al ingreso, los hallazgos microbiológicos fueron considerados un criterio mayor en 64 casos y un criterio menor en 29 (Tabla 9).

Tabla 9. Criterios de Duke presentes al ingreso en los 139 focos.

Criterios de Duke	N=139	%
Mayores		
Hemocultivos positivos para EI	64	46
Evidencia de afectación endocárdica (ecocardiograma)	76	55
• Vegetación	70	50
• Complicaciones perianulares	14	10
Menores		
Predisposición (enfermedad cardiaca predisponente)	113	81
Fiebre definida como temperatura > 38°C.	128	92
Fenómenos vasculares	27	19
Fenómenos inmunitarios	6	4
Evidencia microbiológica que no cumple un criterio mayor	29	21
EI: endocarditis infecciosa		

El microorganismo causal más frecuentemente implicado fue *S. aureus*, seguido por los estafilococos coagulasa negativos y los estreptococos viridans, como se muestra en la Figura 25.

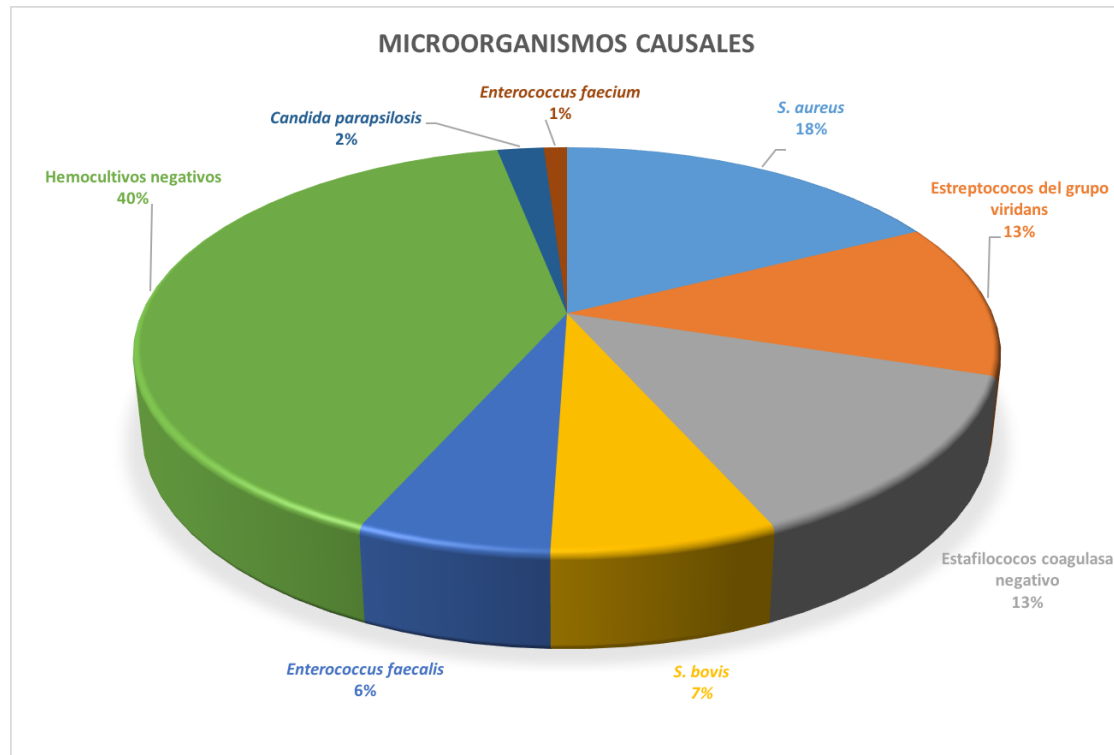


Figura 25. Microorganismos causales.

El ecocardiograma inicial previo a la realización de la PET/TC fue positivo en 76 focos, es decir, en el 55%. Los criterios de Duke modificados clasificaron por tanto 60 focos como El definitiva, 50 como posible y 29 como rechazada.

La PET/TC se realizó en un tiempo mediano de 9.4 días (desviación estándar 9.9) después del inicio del antibiótico, de 4.5 días después de la realización del primer ecocardiograma (desviación estándar 6.7) y de 2 días (desviación estándar 8.3) desde el ecocardiograma más cercano. Fue positiva en 82 focos, esto es, en el 59%.

Se llevó a cabo cirugía cardíaca en 41 pacientes y 58 posibles focos de infección. Del grupo de pacientes con más de un posible foco de infección (n=35): en 7 de ellos solamente se intervino quirúrgicamente uno de los focos; en otros 7 dos focos fueron intervenidos; en un paciente 3 focos fueron sustituidos; en 1 paciente 2 de los 3 focos fueron cambiados (DIC y válvula aórtica nativa, con buena evolución de la prótesis mitral); en el resto de pacientes o bien se descartó infección o bien tuvieron buena evolución con tratamiento médico por lo que no fue necesaria cirugía. Para mayor detalle consultar el Anexo V.

Doce pacientes murieron durante la fase intrahospitalaria, dos de ellos tras cirugía cardiaca. Se realizó necropsia en 3 pacientes cada uno con un foco posible de infección. Durante el seguimiento, cuatro pacientes más fallecieron por otras causas.

En total 62 focos (44%) fueron estudiados anatómicamente, confirmando EI en 45 (el 75 %). Otros 25 focos se consideraron infectados por consenso del equipo experto en EI. Por tanto, 70 focos fueron considerados infectados (53 de los 60 clasificados inicialmente como EI definitiva, 14 de los 50 clasificados como EI posible y 3 de los 29 clasificados como EI rechazada). La clasificación inicial de acuerdo a los criterios de Duke modificados y el diagnóstico final para cada tipo de foco se detalla en la *Figura 26*.

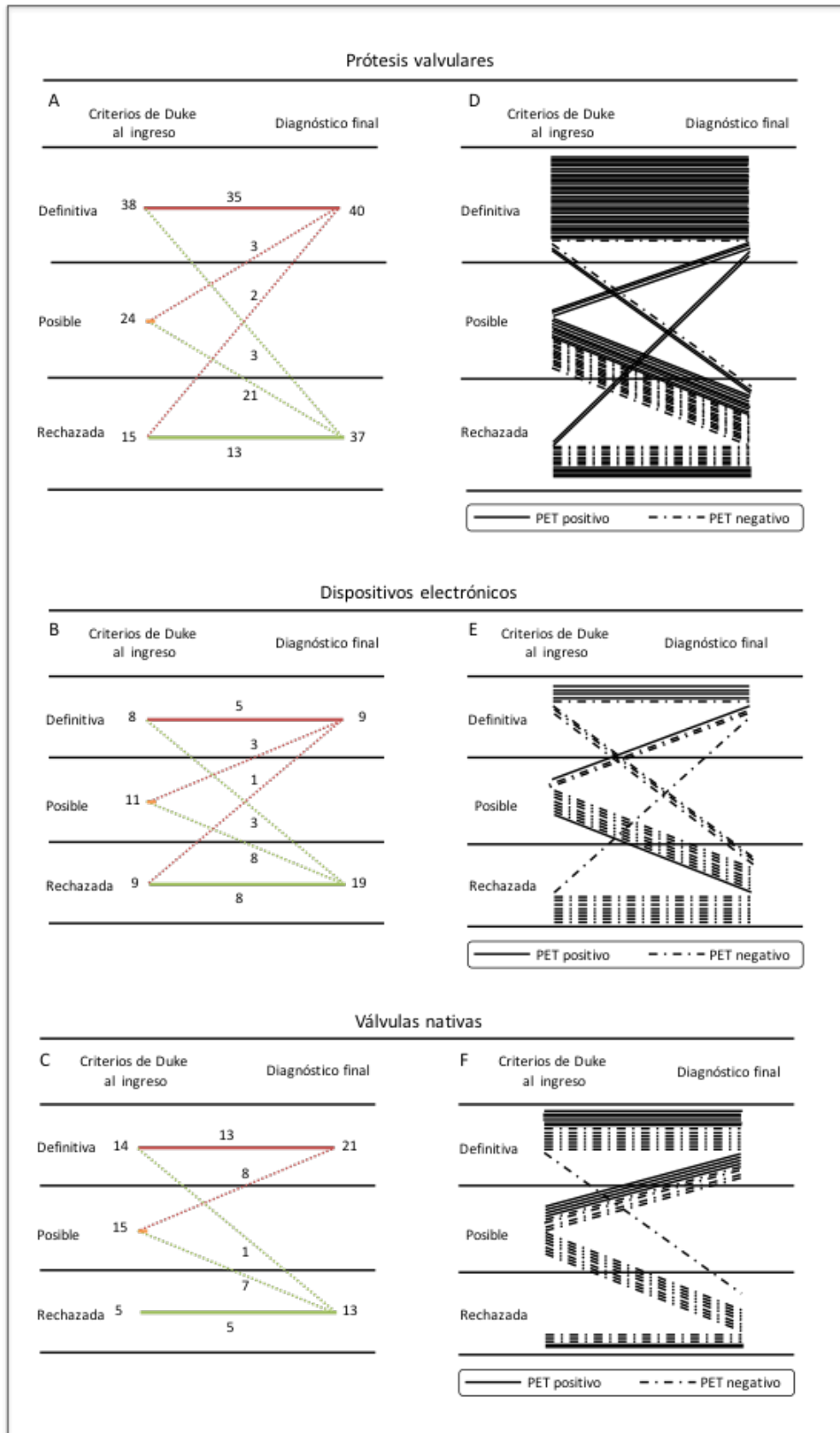


Figura 26. Diagnóstico de la endocarditis infecciosa según los criterios de Duke modificados al ingreso y el diagnóstico final por consenso del equipo experto en endocarditis, y resultados de la PET/TC.

8.1. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA

La capacidad diagnóstica de los distintos métodos se evaluó utilizando el diagnóstico final (anatomía o por consenso del equipo de endocarditis) como patrón oro. Los valores se recogen en la Tabla 10.

Así, los mejores resultados con la PET/TC se obtuvieron en DIC y PV, mientras que los encontrados en válvulas nativas fueron más modestos.

Tabla 10. Capacidad diagnóstica de los distintos métodos diagnósticos en los diferentes tipos de focos de infección.

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Eficiencia
Criterios modificados de Duke al ingreso					
Global (todos los focos)	75%	90%	88%	76%	82%
Prótesis	88%	92%	92%	87%	90%
• Mecánicas	86%	91%	91%	80%	80%
• Biológicas	89%	94%	94%	88%	91%
Válvulas nativas	62%	92%	93%	60%	74%
DIC	56%	84%	63%	80%	75%
Ecocardiografía					
Global (todos los focos)	82%	74%	76%	79%	78%
Global 2 (focos con correlación anatómica)	77%	77%	92%	48%	
Prótesis	82%	78%	80%	80%	80%
• Mecánicas	80%	67%	71%	78%	74%
• Biológicas	83%	93%	94%	82%	88%
Válvulas nativas	95%	43%	72%	86%	75%
DIC	50%	89%	71%	76%	75%
18F-FDG PET/TC					
Global (todos los focos)	83%	66%	72%	79%	75%
Global 2 (focos con correlación anatómica)	72%	85%	95%	65%	
Prótesis	97%	57%	71%	95%	78%
• Mecánicas	100%	48%	67%	100%	74%
• Biológicas	94%	69%	77%	92%	82%
Prótesis con correlación anatómica	100%	75%	95%	100%	
Válvulas nativas	48%	85%	83%	50%	62%
Válvulas nativas con correlación anatómica	50%	100%	100%	33%	
DIC	56%	95%	83%	82%	82%
• Bolsa	100%	71%	54%	100%	79%
• Cualquier localización	83%	63%			
DIC: dispositivos intracardiacos					

La PET/TC permitió además sospechar complicaciones perianulares que no estaban presentes en el ecocardiograma en 3 casos, incluida una válvula nativa, como puede observarse en la *Figura 27*.

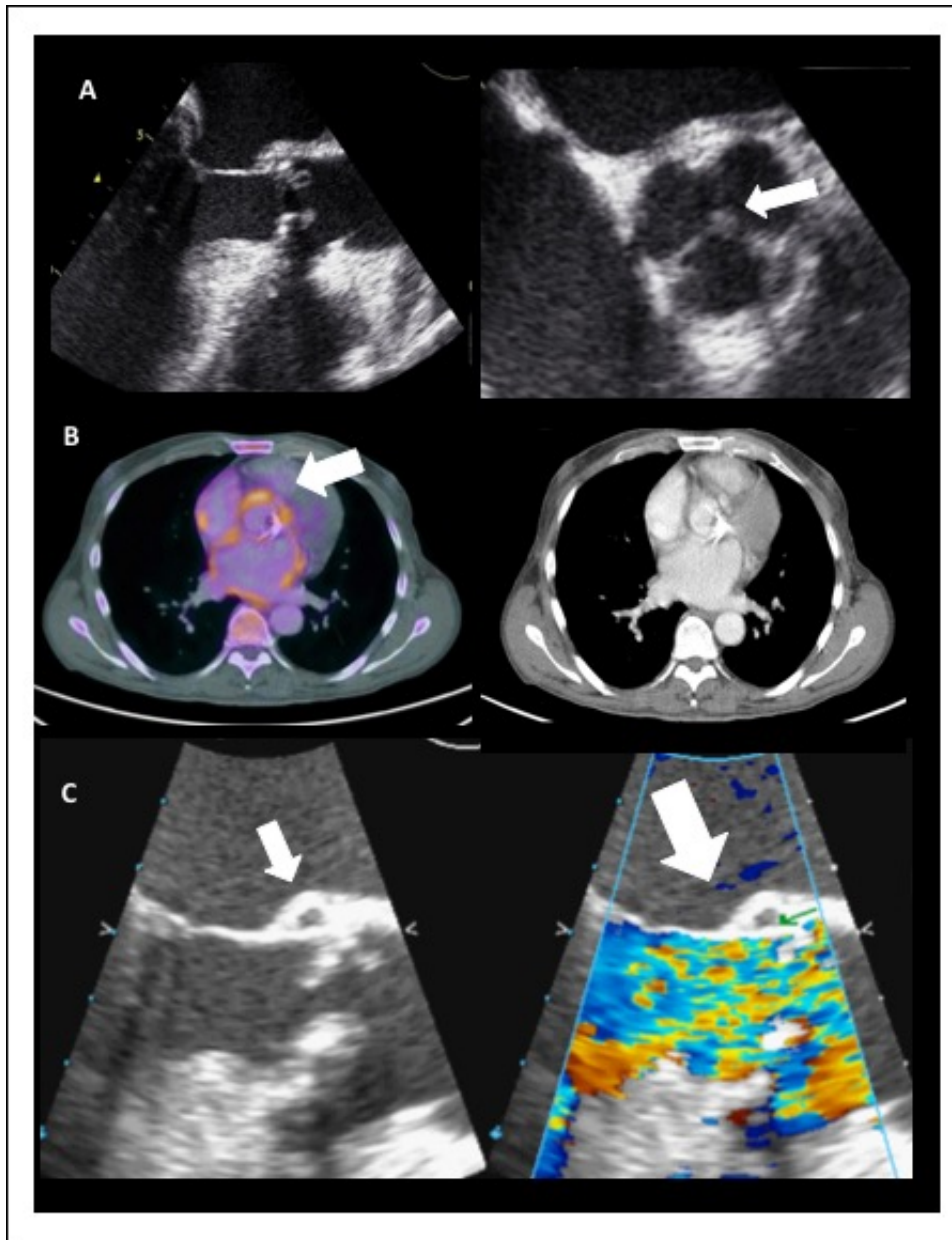


Figura 27. Contribución de la PET/TC en la sospecha de complicaciones perianulares en endocarditis sobre válvulas nativas.

Un paciente de 66 años con historia de estenosis aórtica severa se presentó con fiebre y dolor en la zona lumbar, diagnosticándose una espondilodiscitis mediante resonancia magnética. A. Mediante ecocardiograma transesofágico (ETE) se detectaron vegetaciones. B. En la PET/TC se observó captación anormal de radiotrazador en la región perianular sugerente de complicación a dicho nivel. C. Un Nuevo ETE cinco días después confirmó la presencia de un pseudoaneurisma (flecha).

Por otra parte, en tres pacientes con historia previa de recambio valvular aórtico por tubo valvulado según la técnica de Bentall y Bono y sospecha de EI aórtica, la PET/TC mostró captación patológica en todos ellos, en uno más parcheada mientras que en los otros fue difusa a lo largo de toda la pared del tubo (*Figura 28*). La infección sólo fue confirmada en el primer caso.

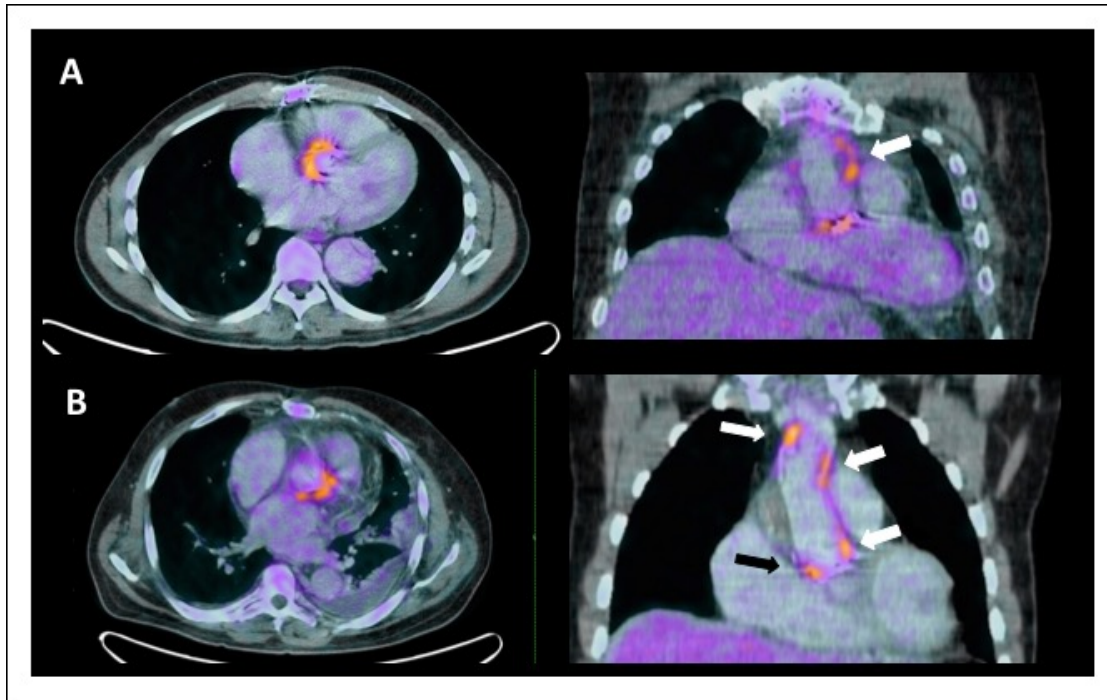


Figura 28. PET/TC en tubos protésicos aórticos.

PET/TC en un paciente con historia previa de cirugía de recambio de válvula aórtica y aorta ascendente con tubo valvulado mecánico mediante la técnica de Bentall y Bono. Se puede observar captación parcheada de fluorodexosiglucosa en la pared aórtica (flecha) y en la válvula. La infección del tubo fue confirmada por anatomía. B. Otro paciente con antecedente de la misma cirugía en el que se observó captación a lo largo de toda la pared torácica y cuya cirugía descartó infección, y se documentó una inflamación crónica.

Además, la PET/TC también permitió realizar un diagnóstico de EI sobre válvula mitral nativa en un paciente con sospecha de EI sobre marcapasos al que se le realizó PET/TC sin ecocardiograma previo, confirmándose a posteriori una vegetación en el ecocardiograma y en cirugía (*Figura 29*)¹²².

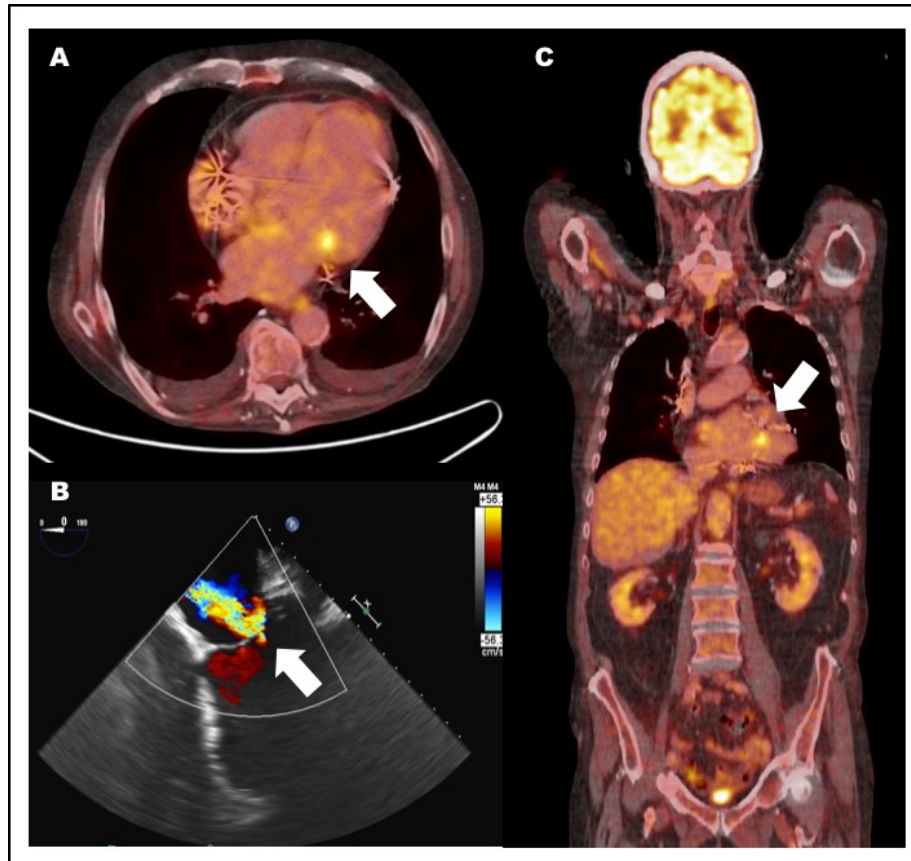


Figura 29. Diagnóstico de endocarditis en válvula mitral¹²².

Estudio PET/TC (fusión PET/TC: A) donde se visualiza un depósito patológico focal de radiotrazador (SUV max 4.9) en la porción posterior de la válvula mitral sugestivo de enfermedad inflamatoria-infecciosa activa en relación con endocarditis infecciosa; (Corte coronal: C) sin evidencia de otros hallazgos patológicos. Ecocardiograma transesofágico con un pseudoaneurisma perforado a nivel del velo posterior de la válvula mitral (B) e insuficiencia mitral severa con 2 jets de regurgitación, uno central y otro a través de la perforación, hallazgos de endocarditis sobre válvula mitral. "Publicado con permiso del editor. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016;35(2):129–130. Copyright © 2015 Elsevier España, S.L.U. y SEMNIM. Todos los derechos reservados."

En el grupo de los DIC, 3 pacientes fueron diagnosticados de infección local de la bolsa mientras que 13 mostraron además captación en los cables (7 en la porción extracardiaca y 6 a nivel intracardiaco) como se puede observar en la *Figura 30*. Cabe señalar, que, aunque la PET/TC no se realizó habitualmente en dispositivos recientemente implantados, en un caso se realizó a los siete días tras la implantación y la captación del segmento intracardiaco del electrodo fue considerada como EI, siendo confirmada por anatomía y microbiología (cultivo positivo).

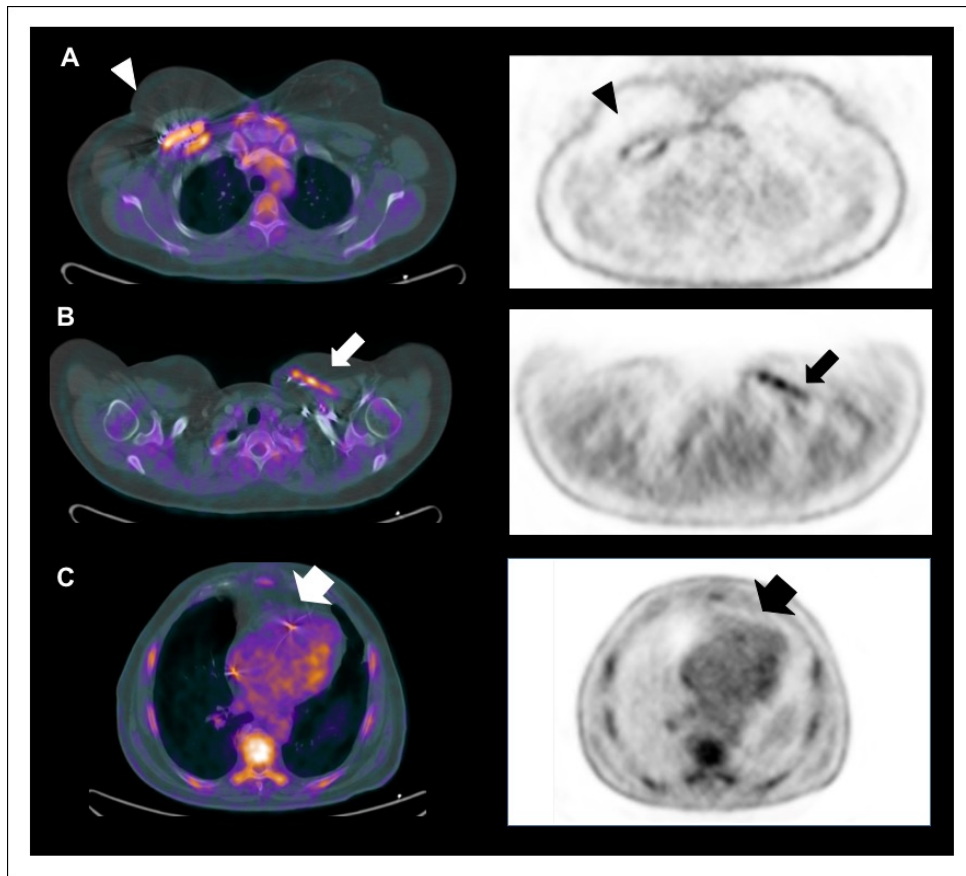


Figura 30. PET/TC en dispositivos intracardiacos.

En la parte izquierda se muestran imágenes de fusión de tomografía por emisión de positrones y tomografía computerizada (PET/TC) y en la derecha imágenes de PET. A. La flecha muestra la captación de radiotrazador a nivel de la bolsa del generador. B. Captación patológica en la porción extra-cardiaca del cable dentro de la vena cava superior. C. Captación anormal en la porción intracardiaca del cable.

8.2. **PET/TC Y ECOCARDIOGRAMA**

Los hallazgos de la PET/TC y el ecocardiograma fueron concordantes en 87 casos de los 139 (63%) (κ : 0.18, desviación estándar 0.08). Entre los casos con desacuerdo, hubo 29 focos positivos en el ecocardiograma y negativos en el PET/TC (18 válvulas nativas, 6 prótesis mecánicas y 6 dispositivos intracardiacos; 15 de ellos en foco aórtico). En este grupo se encontraron cuatro trombos (desaparecieron con anticoagulación), dos restos quirúrgicos, un fibroadenoma, un fibroelastoma, una endocarditis curada y una endocarditis marántica (Figura 31)¹²³. En 5 casos, el resultado de la PET/TC se consideró verdadero negativo y las imágenes ecocardiográficas falsas

imágenes. Catorce focos fueron etiquetados de falsos negativos en la PET/TC, 2 de ellos en PET/TC realizados a los 15 y 30 días del inicio del antibiótico.

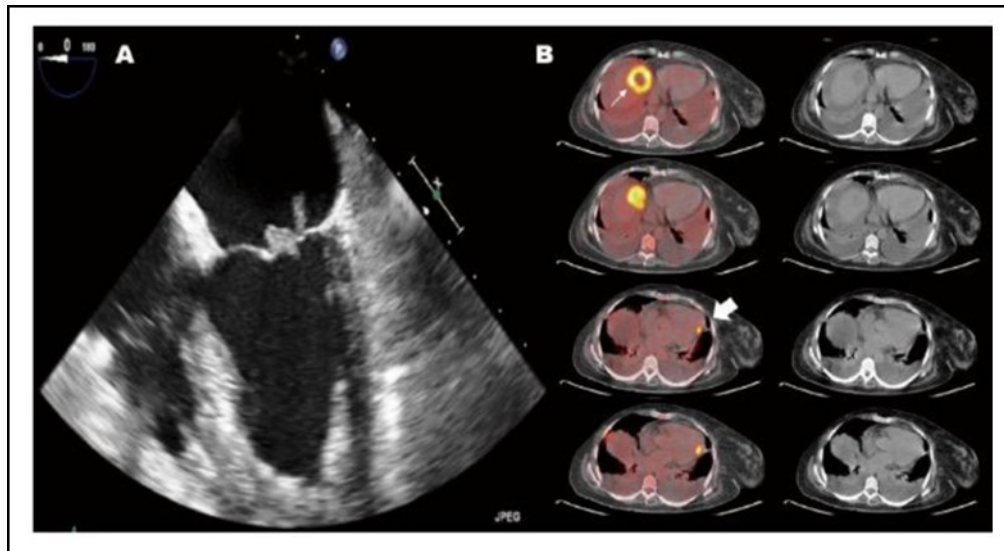


Figura 31. Endocarditis marántica diagnosticada mediante PET/TC¹²³.

A. Ecocardiograma transesofágico. Se pueden observar dos vegetaciones en el aspecto auricular de las valvas mitrales. B. Tomografía por emisión de positrones / tomografía computerizada (PET/TC) con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG). Los múltiples cortes de las imágenes de fusión de PET/TC muestran la ausencia de captación patológica en las válvulas. En el análisis semicuantitativo del Standardized uptake value (SUV) en el corazón, los valores del SUV del endocardio varían de 1.3 a 2.0, valores similares a los de la sangre mediastínica (1.5) excepto en la región latero-apical, donde se observa una captación focal inespecífica (flecha grande). No se observó correlación morfológica en la imagen de TC. Probablemente corresponde a una captación fisiológica en los músculos papilares. También se observó una captación hepática (flecha pequeña). En la anatomía patológica una vegetación era endocarditis marántica y la otra estaba sobreinfectada.

"Publicado con permiso del editor. Fuente original: Sánchez-Enrique C, Vilacosta I, Moreno HG, Delgado-Bolton R, Pérez-Alonso P, Martínez A, Vivas D, Ferrera C, Olmos C. Infected marantic endocarditis with leukemoid reaction. *Circ J* 2014;78(9):2325-7. Todos los derechos reservados."

Por otra parte, hubo 23 focos en los que la PET/CT fue positiva y el ecocardiograma negativo (1 dispositivo, 13 prótesis mecánicas, 7 prótesis biológicas y 2 válvulas nativas). En 4 prótesis aórticas y 3 prótesis mecánicas la PET detectó infección. En el resto, los hallazgos fueron considerados falsos positivos. Por lo tanto, la PET /TC hizo un diagnóstico de infección en 7 pacientes y la descartó en 15 (Figura 32).

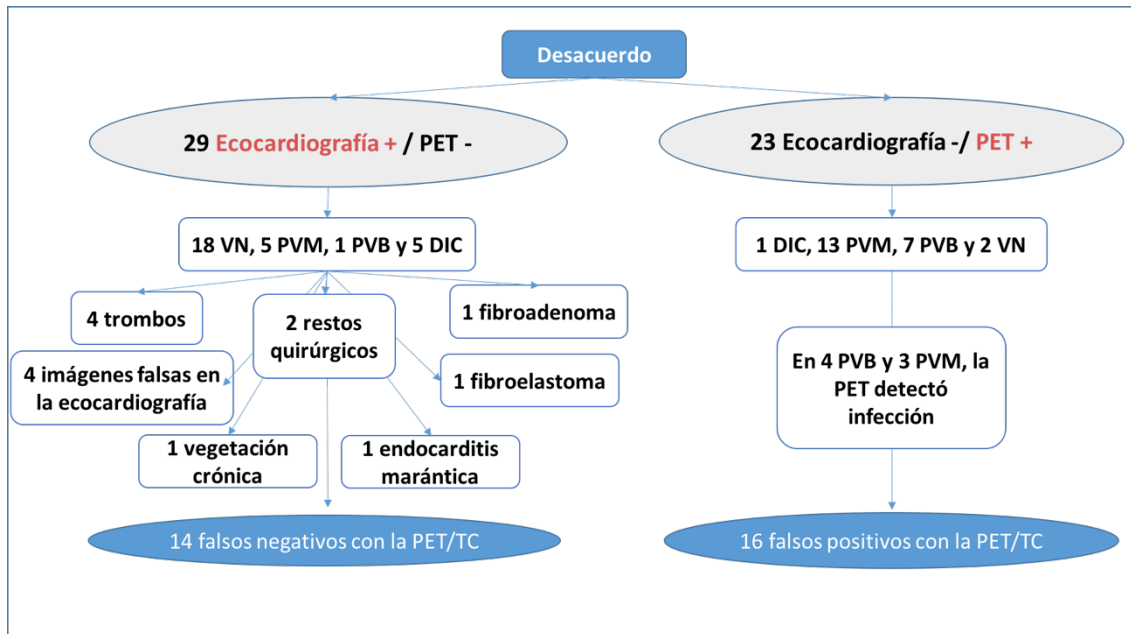


Figura 32. Casos de desacuerdo entre la PET/TC y la ecocardiografía.

DIC: dispositivos intracardiacos; PVB: prótesis valvular biológica; PVM: prótesis valvular mecánica; VN: válvula nativa.

Además, se llevó a cabo un segundo análisis “ciego” por un Médico especialista en Medicina Nuclear, quien no conocía la historia del paciente. Comparándolo con el primer análisis, obtuvimos un factor de correlación kappa de 0.7 (desviación estándar 0.061).

8.3. CRITERIOS DE DUKE AÑADIENDO EL PET/TC

Con los datos de la PET se planteó cómo variaría la clasificación de los focos de endocarditis añadiendo la PET/TC como criterio mayor y se obtuvieron 81 El definitivas, 43 El posibles y 15 El rechazadas (Figura 33). De las 29 inicialmente consideradas rechazadas, 12 fueron reclasificadas dentro del grupo de posibles y 2 como definitivas. En el grupo de El posibles, 19 fueron reclasificadas como definitivas.

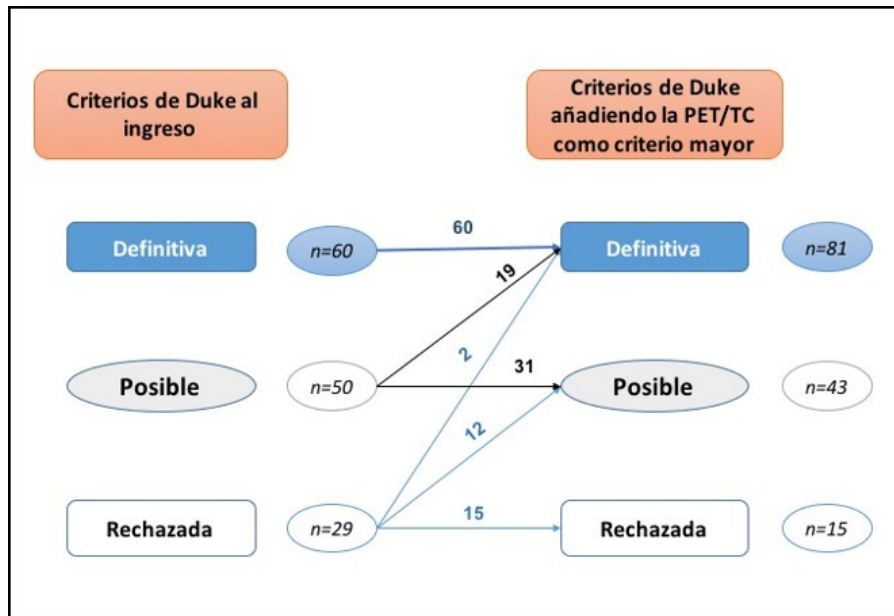


Figura 33. Reclasificación de las endocarditis teniendo en cuenta la captación de FDG en la PET/TC como criterio mayor.

Considerando la captación en las válvulas como criterio mayor y las embolias detectadas por la PET/TC como criterio menor; 11/ 29 inicialmente consideradas rechazadas serían El posible y 3 definitivas; y 21/50 posibles serían definitivas (Figura 34).

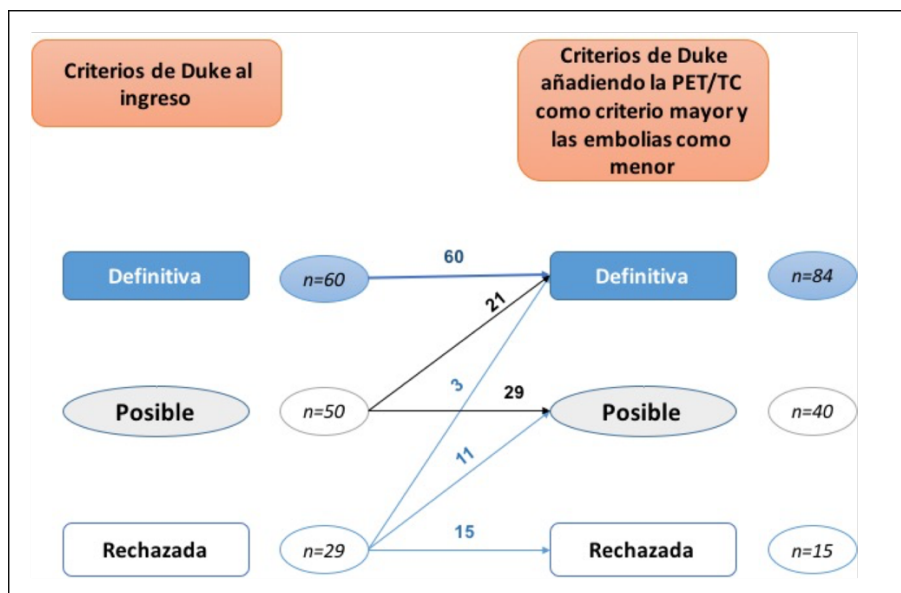


Figura 34. Reclasificación de las endocarditis teniendo en cuenta la captación de FDG en la PET/TC como criterio mayor y las embolias como menor.

La sensibilidad de los Criterios de Duke, añadiendo la PET/TC como criterio mayor, aumentó del 75 al 87% a expensas de una reducción en la especificidad del 90 al 77%. Teniendo en cuenta además las embolias como criterio menor, la S mejoró (S del 90% y E del 71%) tal como se recoge en la *Tabla 11*.

Tabla 11. Eficiencia diagnóstica de los Criterios de Duke añadiendo la PET/TC.

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Eficiencia
Duke	75%	90%	88%	77%	82%
Prótesis	88%	92%	92%	87%	90%
• Mecánicas	86%	91%	91%	80%	80%
• Biológicas	89%	94%	94%	88%	91%
Válvulas nativas	62%	92%	93%	60%	74%
DIC	56%	84%	63%	80%	75%
PET	83%	66%	72%	79%	75%
Duke + PET como criterio mayor	87%	77%	79%	85%	82%
Duke + PET como criterio menor	86%	57%	68%	80%	71%
Duke + PET como criterio mayor y embolia como criterio menor	90%	71%	76%	87%	81%
Prótesis	98%	68%	77%	95%	83%
• Mecánicas	96%	57%	70%	100%	77%
• Biológicas	100%	81%	86%	100%	91%
Válvulas nativas	62%	92%	93%	60%	74%
DIC	78%	84%	70%	89%	82%

DIC: dispositivos intracardiacos

En el grupo de los portadores de prótesis y de DIC, *la sensibilidad de los criterios de Duke aumentó (del 88% al 98% en prótesis, y del 56% al 78% en DIC)*, aunque en las PV se acompañó de una reducción en la especificidad (del 92% al 68%) En los DIC la especificidad se mantuvo igual (84%). En las válvulas nativas, la PET/TC no modificó ni la S (62%) ni la E (92%) de los criterios de Duke.

El mejor valor predictivo negativo (95%) se obtuvo en el grupo de las prótesis, en el que la EI se descartó en 21 de los 22 casos con PET/TC negativo (*Figura 26*). En la EI asociada a DIC, la PET/TC fue especialmente útil en casos de EI posible, en los que los resultados de la PET/TC coincidieron con el diagnóstico final por consenso en ocho de once casos (*Figura 26*).

8.4. VALORES SEMICUANTITATIVOS DE LAS MEDICIONES DE LA PET/TC (SUV max y SUV ratio)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas dependiendo del diagnóstico realizado con los criterios de Duke al ingreso, siendo el valor mediano de SUV max en las EI definitivas (5.0 ± 3.2) significativamente mayor que en las rechazadas (2.8 ± 2.4 ; $p=0.03$) También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor de SUV ratio, siendo en definitivas de 2.5 ± 2 , en posibles 2.3 ± 1.6 , y en rechazadas 1.6 ± 1.4 ; $p=0.02$.

Además, también se encontraron diferencias en el SUV max en función del diagnóstico final, siendo éste de 5.0 ± 3.2 en los focos con infección confirmada y 2.8 ± 2.4 en aquellos con infección rechazada. Los valores para cada tipo de foco se recogen en la *Tabla 12*.

Tabla 12. SUV max y SUV ratio en función del diagnóstico final y el tipo de foco.

	Endocarditis confirmada	Endocarditis rechazada	p
SUV max			
Prótesis	6.3 (4.6-8.4)	3.9 (0.0-4.9)	<0.001
Válvulas nativas	0.0 (0.0-3.6)	0.0 (0.0-0.0)	<0.030
DIC	4.0 (3.2-7.9)	3.6 (2.7-4.9)	0.179
SUV ratio			
Prótesis	3.2 (2.5-4.5)	1.7 (0.0-2.4)	<0.001
Válvulas nativas	0.0 (0.0-2.1)	0.0 (0.0-0.0)	0.034
DIC	2.1 (1.8-4.8)	1.9 (1.6-2.8)	0.125
DIC: dispositivos intracardiacos; SUV max: <i>máximum standard uptake value</i> ; SUV ratio: <i>prosthetic material to-background standardized uptake value ratio</i> .			

Por otra parte, se hallaron diferencias en función del tipo de foco: 5.0 ± 3.0 en prótesis (no hubo diferencias entre mecánicas y biológicas, siendo 5.0 en mecánicas y 4.9 en biológicas), 1.6 ± 2.2 en válvulas nativas y 4.3 ± 2.2 en dispositivos ($p<0.01$). En este último grupo los valores medianos de SUV max en la bolsa del generador, la porción extra-cardiaca de los cables y la porción intracardiaca fue 3.9 ± 2.3 , 3.4 ± 2 y 2.9 ± 2 , respectivamente.

En cuanto al SUV ratio, su valor mediano fue de 2.1+/-1.7, encontrando diferencias entre los distintos grupos similares a las descritas para el SUV max.

En la *Figura 35*, se pueden observar las curvas ROC para el SUV max tanto de forma global como por grupos. Un valor de SUV max ≥ 3.45 identificó los focos infectados con una S del 73% y una E del 55%, siendo el área bajo la curva (ABC) 0.70 +/- 0.044 (0.61-0.78). En las prótesis el ABC fue 0.86 +/- 0.04 (0.782-0.95), con un valor de SUV max de 4.45 capaz de discriminar los focos positivos con una S del 78% y una E del 64%. Se obtuvieron mejores valores en las prótesis biológicas. En válvulas nativas y DIC los resultados fueron más modestos.

oo

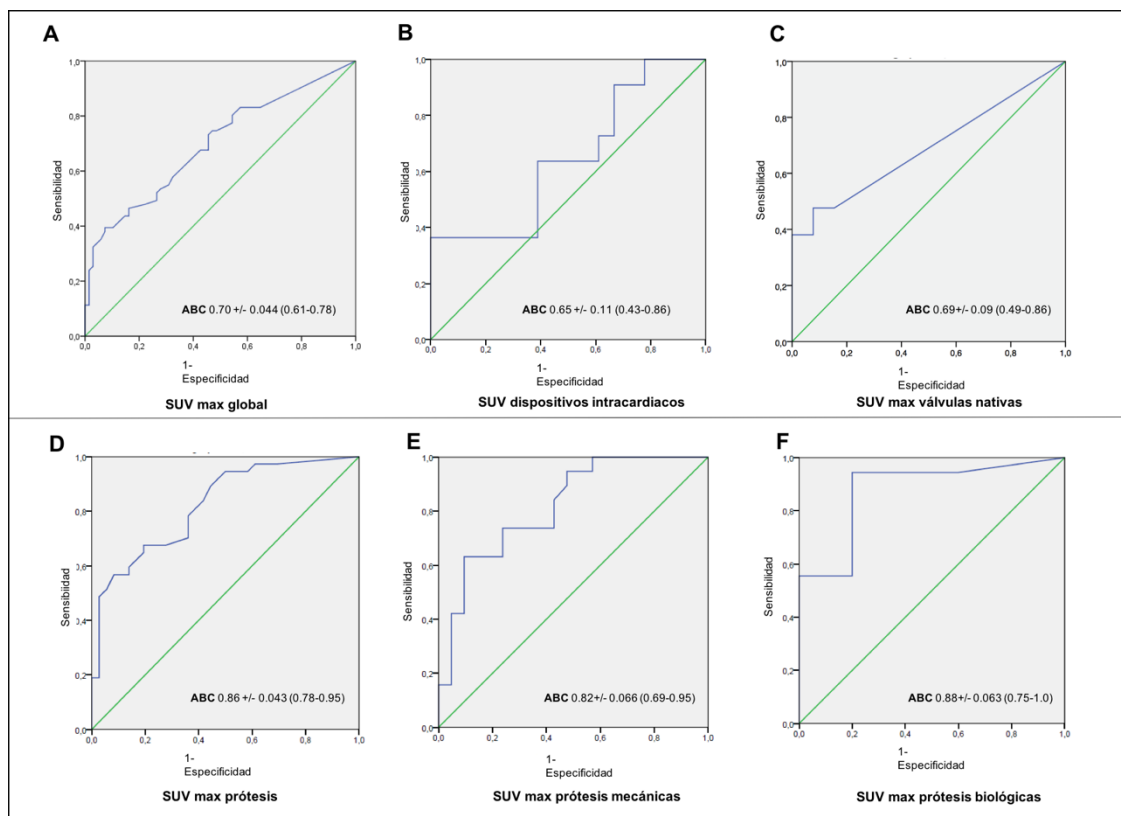


Figura 35. Curvas ROC para los valores de SUV max

ABC: área bajo la curva.

8.5. FACTORES QUE AFECTAN LA SENSIBILIDAD Y LA ESPECIFICIDAD DE LA PET/TC

Con el fin de aumentar los conocimientos acerca de la contribución de la técnica en el diagnóstico de la EI, se llevó a cabo un análisis para determinar factores que influyeran en la aparición de falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) en la PET/TC.

Comparando FN con verdaderos positivos (VP), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: tipo de foco (92% vs. 19% en VN, $p < 0.01$), la localización (67% en foco aórtico, $p < 0.01$), el microorganismo causal (42% *S. bovis*, $p = 0.03$) y la PCR (4.05 vs. 6.8, $p = 0.04$). En el análisis de regresión logística se mantuvieron como factores relacionados con FN las válvulas nativas y *S. bovis* (ambos $p < 0.05$). La PCR mostró una tendencia a la significación ($p = 0.051$). En las válvulas nativas, los falsos negativos fueron más comunes en la infección limitada a las valvas, ya que no se encontró ningún falso negativo en los casos en los que la infección se extendía al anillo.

Al comparar los FN con los verdaderos negativos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: el tipo de foco (92% vs. 25% en VN, $p < 0.01$), la localización aórtica (67% vs. 11%, $p < 0.01$), presencia de ecocardiograma positivo (92% vs. 31%, $p < 0.01$), hallazgo de vegetaciones en el ecocardiograma (91% vs. 24%, $p < 0.01$), criterio microbiológico mayor de Duke (75% vs. 33%, $p = 0.02$), microorganismo causal (*S. bovis* en el 42% vs. 4%, $p < 0.01$) y la neutrofilia (74% vs. 67%, $p = 0.03$). En el análisis de regresión logística se confirmaron como factores predisponentes a la obtención de FN las VN ($p < 0.01$) y la presencia de criterio microbiológico mayor de Duke ($p = 0.01$). Sorprendentemente, no se encontró asociación entre los FN y la duración del tratamiento antibiótico antes de la realización de la PET/TC (21 días en FN vs. 27 días en VN, $p = 0.3$).

En cuanto a los FP, en una comparación con los VP se encontraron diferencias significativas en: aquellos con ecocardiograma negativo (83% vs. 21%, $p < 0.01$), ausencia de vegetaciones (83% vs. 26%, $p < 0.01$), hemocultivos negativos (52% vs. 19%, $p = 0.04$ tenían hemocultivos negativos) y procalcitonina (0.1 vs 1.3, $p = 0.02$). En el análisis de

regresión logística se mantuvieron los hemocultivos negativos ($p < 0.05$) y en la procalcitonina se encontró una tendencia a la significación ($p = 0.09$).

En la comparación de FP con verdaderos negativos solo se encontraron diferencias en el valor del SUV en la porción intracardiaca del cable en DIC (4.2 vs. 1.4, $p = 0.02$).

De manera sorprendente, y en contra a lo creído hasta el momento, no se encontró asociación entre los días de tratamiento antibiótico y los FN. Tampoco se encontraron diferencias dependiendo del estado inflamatorio medido mediante la determinación de marcadores como neutrófilos, PCR o procalcitonina. Además, se analizaron las posibles diferencias entre verdaderos negativos y FN en válvulas nativas dependiendo del tamaño de la vegetación, y no se encontraron (8.45 vs 8.11 mm, $p = 0.3$). Tampoco se hallaron diferencias en el valor de SUV max entre VP y FP (6.0 vs. 5.0, $p = 0.2$).

8.6. OTROS HALLAZGOS

Además de la captación en los focos cardiacos en los que se sospechaba infección se pudieron identificar embolias en 27 pacientes en 39 localizaciones extra-cardiacas, como puede observarse en la *Figura 36*.

Por otra parte, se identificaron otros focos de infección diferentes a endocarditis en trece pacientes: cinco neumonías, siendo dos de ellas un diagnóstico alternativo en dos pacientes en los que se había etiquetado la EI como posible según los criterios de Duke inicial; 2 infecciones retroesternales en pacientes intervenidos en los meses previos; 1 mediastinitis, 1 pancreatitis; 1 artritis; 1 mielitis; 1 absceso perianal y pseudonódulos infecciosos en el pulmón. En dos pacientes además se observó captación patológica en la esternotomía, sin presentar signos de infección, habiéndose utilizado pegamento quirúrgico en ambos.



Figura 36. Hallazgos sugerentes de embolia séptica.

A. Las embolias esplénicas se diagnosticaron cuando se observó una captación anormal en la PET o un defecto de contraste triangular en la TC. B. Todas las captaciones patológicas en la columna vertebral fueron confirmadas como espondilodiscitis mediante resonancia magnética. En la imagen de la izquierda se puede ver una captación vertebral cervical que desapareció en el examen de control de la derecha. C. En este otro caso varias embolias pulmonares permitieron diagnosticar endocarditis sobre marcapasos en un paciente en el que sin embargo sólo se sospechaba el sobre prótesis mecánica mitral. D. Se puede ver una captación hepática (flecha). E. En la imagen superior se muestra un TC normal, mientras que en la imagen de PET/TC de control 15 días después se puede observar claramente un nuevo infarto renal. F. Captación a nivel del cuádriceps en una endocarditis sobre válvula tricúspide por *S. aureus*. De todas ellas, 28 mostraron captación patológica de radiotrazador que confirmó el origen séptico, mientras que el resto fueron diagnosticadas mediante TC, no pudiendo determinar si se trataba de embolias o infartos recientes o antiguos.

Además, se observaron múltiples tumores, de los cuales 7 eran desconocidos: 5 en colon (en 2 se descubrieron metástasis en hígado, cambiando el estadio y por tanto el pronóstico de los pacientes), 2 en páncreas, 2 en tiroides, 1 nódulo escrotal, 1 cáncer de esófago, 1 imagen hipodensa en la TC en riñón sugerente de malignidad y en otra paciente con historia previa de cáncer de mama se detectaron adenopatías axilares, lo que permitió realizar un diagnóstico precoz de la recaída.

Un nuevo estudio PET/TC de seguimiento se realizó en 8 pacientes con indicación clínica para ver la evolución de infecciones complicadas en aquellos que no habían sido intervenidos quirúrgicamente. En cinco casos la infección del foco cardiaco o de los focos sépticos extra-cardiacos se había resuelto. En 2 pacientes con la PET/TC inicial negativa

y alta sospecha no se observaron cambios, siendo descartada la infección. Por último, en un paciente se detectó una nueva embolia tras dos semanas de tratamiento antibiótico, lo que supuso una indicación de cirugía.

No hubo ninguna complicación derivada de la realización de la prueba en relación al uso de contraste intravenoso o heparina sódica.

9. Discusión

9. DISCUSIÓN

El estudio presentado en esta tesis doctoral confirma la utilidad de la 18F-FDG PET/TC en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa, especialmente en prótesis (sobre todo en las biológicas) y en dispositivos intracardiacos.

Las principales fortalezas de este estudio son las siguientes: 1. Este trabajo ha analizado el papel de la 18F-FDG PET/TC en la EI en todo tipo de focos, incluyendo válvulas nativas. 2. Hasta la fecha, es el estudio que mayor número de focos potenciales de infección ha examinado. 3. En casi la mitad de los focos se obtuvo un diagnóstico anatómico final que se consideró como patrón oro, lo que lo diferencia de los estudios previos en los que únicamente se había considerado un diagnóstico clínico final acordado por el equipo experto en endocarditis^{17,18}. 4. En la práctica clínica habitual, es común encontrar pacientes con sospecha de EI en más de un foco (26 pacientes en esta serie). Por ese motivo, en esta tesis doctoral el análisis se llevó a cabo en los distintos focos de infección y no en cada paciente como se había realizado en estudios previos.

Los dos estudios previos más importantes, publicados por los grupos de Marsella¹⁷ y de Barcelona¹⁸, se centraron en la evaluación de la utilidad de la PET/TC en PV y en DIC. Los primeros estudiaron 72 pacientes con sospecha de EVP, obteniendo unos valores de S y E del PET/TC de 73% y 80% respectivamente; mientras que la adición de la PET/TC como criterio mayor a los criterios de Duke mejoró su sensibilidad del 70% al 97%, con un descenso de la E del 50% al 40%¹⁷.

El grupo de Pizzi et al.¹⁸ por su parte incluyó 92 pacientes con sospecha de infección sobre PV o DIC, hallando una S del 87% y una E del 92%. En este caso la PET/TC también incrementó la S de los criterios de Duke del 52% al 90% con una pequeña disminución de la E (del 95% al 89%). Uno de los factores que pudo ayudar a mejorar la capacidad diagnóstica de la PET/TC fue el empleo de TC sincronizada con electrocardiograma, que identifica mejor las complicaciones perianulares y tiene mayor resolución¹²⁴. Sin embargo, esta técnica tiene una mayor complejidad y conlleva mayor radiación (incremento de la dosis media de radiación efectiva de 15.3 a 25.3 mSv), sin haber demostrado diferencias en la sensibilidad y especificidad con respecto a la PET/TC convencional¹⁸.

A diferencia de los previos, en este estudio llama la atención la buena capacidad diagnóstica de los criterios de Duke al ingreso en nuestros pacientes, con unos valores globales de S del 75% y E del 90%, siendo 80% y 89% en PV y DIC. Una posible explicación para esta buena capacidad es el uso del criterio anatómico como patrón oro en un porcentaje elevado de casos, así como la realización de ecocardiograma transesofágico en la mayoría de pacientes en nuestro centro y con buena rentabilidad diagnóstica.

9.1. PAPEL DE LA PET/TC EN LOS DIFERENTES TIPOS DE FOCOS

A continuación, se analizará el papel de la PET/TC en los diferentes tipos de válvulas y dispositivos.

I. VÁLVULAS PROTÉSICAS

La endocarditis sobre PVs se complica en la mitad de los casos con extensión perianular, siendo el diagnóstico de la misma difícil mediante ecocardiografía⁷. Es precisamente en estos pacientes en los que la mejor sensibilidad de la PET/TC puede ayudar a realizar un diagnóstico más temprano y por tanto mejorar el pronóstico^{17,18}.

Con respecto a la ecocardiografía, han sido dos los estudios que han puesto en evidencia la mayor sensibilidad de la PET/TC. El primero ha resaltado las limitaciones de la ecocardiografía en pacientes con PV, en los que la S de la misma fue 27.2% vs. 83.3% de la PET/TC¹²⁵. El segundo, describió una S del 69% de la ecocardiografía frente a una del 85% de la PET/TC¹⁰⁵.

Por otra parte, Rouzet et al., al comparar directamente la 18F-FDG PET/TC con SPECT/TC en una cohorte de 39 pacientes con sospecha de EI sobre prótesis y datos ecocardiográficos no concluyentes, encontraron que la PET/TC tenía mejor sensibilidad (93%) pero peor especificidad (71%) que la imagen obtenida con SPECT/TC⁵⁹.

En el presente estudio, la S de la PET/TC en este subgrupo fue mejor que en los estudios realizados hasta ahora (97%), pero a expensas de una menor especificidad. Existen factores que pueden contribuir a la aparición de falsos positivos y por tanto a una menor especificidad. Recientemente, el grupo de Rouzet ha documentado que, con

frecuencia, las prótesis valvulares tienen hipermetabolismo periprotésico y pueden captar FDG, habitualmente de forma homogénea, con el PET/TC¹²⁶. Aparentemente, esta captación es independiente del intervalo de tiempo entre la implantación de la prótesis y el estudio con PET/TC. En consecuencia, la presencia de captación periprotésica debe ser interpretada con mucha precaución.

De todos modos, según los datos obtenidos en este trabajo, la PET/TC puede proporcionar un diagnóstico precoz en los pacientes portadores de prótesis valvulares, así como descartar infección de una forma razonable ya que su valor predictivo negativo es muy alto.

Además, por primera vez se han analizado los dos tipos de prótesis por separado, encontrando una mejor especificidad en las prótesis biológicas (69% vs. 48% en las mecánicas). Estos valores se acercan a los obtenidos para las válvulas nativas, lo cual podría explicarse por las características intermedias de las prótesis biológicas entre las prótesis mecánicas y las VN. Hasta la fecha, el grupo de Saby et al.¹⁷, no había encontrado diferencias significativas en la tasa de positivos en ambos grupos (52% en biológicas vs. 46% en mecánicas, $p=0.63$). En el estudio de Mathieu et al., los valores de SUV max y SUV ratio fueron mayores en las prótesis mecánicas que en las biológicas; todas sin infección¹²⁶. Por tanto, es probable que la especificidad de esta técnica sea mayor en las prótesis biológicas.

II. DISPOSITIVOS INTRACARDIACOS

En cuanto a la infección de DIC, si bien es una entidad rara, se acompaña de una gran morbilidad¹⁰¹. Su diagnóstico es complicado y en ocasiones realizar el diagnóstico diferencial entre infección local del dispositivo y EI asociada al DIC es un auténtico reto¹⁰⁴. En un estudio piloto realizado por Bensimhon et al. en pacientes con sospecha de sepsis tras el implante de DIC se obtuvieron una S y E del 100% en el bolsillo del generador, pero sólo del 60% y 100%, respectivamente en los cables¹⁰⁶. Un estudio posterior confirmó dichas diferencias (S y E para infección local 87% y 100%, y para EI sobre cable del 31% y 63%)¹²⁷. En los diferentes artículos disponibles en la literatura

acerca de la PET/TC para el diagnóstico de EI sobre DIC se puede observar una mejor especificidad, que varía del 86% al 95%; que sensibilidad (63-89%)^{59,128,129}. En un metaanálisis reciente, Juneau et al., demostraron que la PET/TC es una técnica muy buena para el diagnóstico de infecciones locales del dispositivo, pero no tanto para el diagnóstico de endocarditis asociada al mismo¹³⁰.

En el presente estudio, en este tipo de focos, la PET/TC mostró muy buena especificidad (95%) pero baja sensibilidad (56%) para el diagnóstico de EI asociada a DIC. Sin embargo, para el diagnóstico de infección asociada a la bolsa del dispositivo la sensibilidad fue del 100%, con una especificidad del 72%. Nuevamente, estos resultados indican que ante una PET/CT negativa la probabilidad de infección de la bolsa es mínima, lo cual puede ayudar a descartar la infección de forma precoz y además evitar tratamientos invasivos con gran morbilidad asociada (complicaciones mayores en 1-2% y mortalidad del 0.8%)¹³¹. Por el contrario, un resultado positivo de la PET/TC en los cables prácticamente confirma EI asociada a DIC. No obstante, estas conclusiones deben ser corroboradas en series con más pacientes.

III. VÁLVULAS NATIVAS

Los hallazgos previamente mencionados en PV y en DIC son importantes, pero sin duda uno de los puntos fuertes de este estudio es el análisis de la utilidad de la PET/TC en válvulas nativas, sobre las cuales el conocimiento era prácticamente inexistente hasta el momento.

En un estudio llevado a cabo por Ricciardi et al¹²⁵. se incluyeron un pequeño número de válvulas nativas (n=7), siendo en todas ellas el ecocardiograma positivo y la PET/TC negativa. Recientemente, un análisis retrospectivo de 80 pacientes con sospecha de EI, incluyó 21 VN¹³². La EI fue confirmada solo en 6 de ellas, que mostraron resultados falsos negativos en la PET/TC. Los valores de S, E, VPP y VPN fueron 82%, 96%, 94% and 87%, respectivamente en el grupo global. Si bien, al excluir las VN mejoraron considerablemente (96%, 94%, 93% and 97%). Por este motivo, los autores concluyeron que la 18F-FDG PET/TC no es una herramienta diagnóstica útil en pacientes con válvulas nativas.

Los resultados del presente análisis ponen claramente de manifiesto una mejor sensibilidad del ecocardiograma frente a la PET/TC en este subgrupo (95% vs. 48%), aunque la especificidad de la PET/TC es aceptable (85%).

A diferencia de lo que ocurre en las PV y los DIC, la PET/TC parece tener más valor cuando se observa captación patológica, debido a su alto VPP. Por lo tanto, esta prueba podría ser útil en pacientes con imágenes dudosas en el ecocardiograma, como puede ser el caso de trombos o válvulas calcificadas, para confirmar o descartar EI. De hecho, en este estudio permitió descartar infección en varios casos, evitando tratamientos antibióticos prolongados y reduciendo la estancia hospitalaria.

Por otra parte, en este subgrupo, al igual que en el resto, la información que puede proporcionar la PET/TC acerca de la existencia de embolias también es importante para el diagnóstico.

9.2. ¿QUÉ AÑADE LA PET/TC A LOS CRITERIOS DE DUKE?

El valor de la PET/TC añadida a los criterios de Duke ha sido demostrado en los principales estudios llevados a cabo hasta el momento^{17,18}. En esta tesis, la captación patológica en el foco tenida en cuenta como criterio mayor y la detección de embolias como criterio menor, mejoró la sensibilidad de los criterios de Duke (del 75% al 90% de forma global, del 88% al 98% en PV y del 56% al 78% en DIC). No obstante, esta mejora fue menos significativa que en los estudios previos, probablemente debido en gran parte a la buena sensibilidad de los criterios de Duke al ingreso en nuestra población comparada con las previas. Una posible explicación es el empleo de ETE precoz en todo paciente con sospecha de EI, como se mencionó previamente.

Sin embargo, en el grupo de PV la especificidad disminuyó considerablemente, de forma similar a lo descrito en dichos estudios^{17,18}. Esto podría suponer un riesgo de diagnosticar erróneamente EI en individuos que no la presentan y por tanto someterlos a los riesgos de un tratamiento innecesario. Es en este punto en el que cobra gran importancia el equipo experto en endocarditis, encargado de analizar minuciosamente cada caso en particular con toda la información clínica y de las pruebas de imagen,

siendo los expertos en imagen cardiaca y en Medicina Nuclear pilares fundamentales en el mismo. De hecho, esta idea ha sido puesta de manifiesto recientemente por Hyafil F et al¹³³.

9.3. VALORES SEMICUANTITATIVOS DE LAS MEDICIONES DE LA PET/TC (SUV max y SUV ratio)

Como se comentó en la introducción, el criterio que se utilizaba inicialmente para describir las captaciones patológicas era predominantemente el criterio visual, es decir, se consideraba positiva para infección/inflamación toda aquella captación de radiotrazador que persista en la imagen no corregida para atenuación.

En cuanto al análisis semicuantitativo, no existen unos valores de SUV establecidos como normales ni existe un punto de corte a partir del cual el valor se considera patológico¹²⁶. Además, la captación de radiotrazador puede verse afectada por múltiples factores, tanto de la propia lesión (la región de interés, el tamaño de la lesión, el grado de avidez de la misma por el radiotrazador,...) como por aspectos técnicos de la prueba (glucemia, intervalo de tiempo entre la inyección de FDG y la adquisición de las imágenes).

A lo largo de los últimos años, han sido varios los estudios que han pretendido establecer un valor de corte del SUV max a partir del cual discriminar entre captaciones patológicas o falsos positivos, la mayoría de ellos en pacientes portadores de prótesis. En una serie de EVP con extensión perianular y confirmación quirúrgica, el mejor valor de SUV max fue ≥ 6.8 ¹³⁴, mientras que Pizzi et al.¹⁸ establecieron un valor de SUV max $\geq 3,7$ como el más idóneo para el diagnóstico de EVP (identificó positivos con una S del 91% y una E del 79%). Cuando la SUV max fue ≥ 6.9 la especificidad fue del 100%.

En este estudio se obtuvo un punto de corte del valor de SUV max ≥ 3.45 (S del 73% y una E del 55%) para el grupo global, es decir, incluyendo todos los focos. Teniendo en cuenta sólo el subgrupo de prótesis, el valor mediano del SUV max fue 5.0 +/-3.0, no encontrando diferencias significativas entre mecánicas y biológicas. Un valor de SUV max de 4.45 fue capaz de discriminar los focos positivos con una S del 78% y una E del

64%. Se observa una clara diferencia con respecto al grupo de las VN, en el que el valor mediano del SUV max fue 1.6 ± 2.2 . En el grupo de los DIC fue 4.3 ± 2.2 .

Por otra parte, en las distintas series se han observado diferencias al comparar diferentes subgrupos. Así, Saby et al¹⁷. fueron los primeros en describir valores de SUV max significativamente más altos en pacientes con EVP definitiva. Desde entonces varios autores han corroborado las diferencias, incluyendo un estudio publicado por nuestro grupo en el que solamente se analizaron prótesis valvulares¹². En el presente estudio también se han encontrado diferencias significativas en el valor mediano del SUV max en focos clasificados según los criterios de Duke al ingreso como EI definitiva y en aquellos clasificados como EI rechazada (5.0 ± 3.2 vs. 2.8 ± 2.4 ; $p=0.03$). Además, este mismo patrón se repite en los valores de SUV ratio (2.5 ± 2 en definitivas, 2.3 ± 1.6 en posibles y 1.6 ± 1.4 en rechazadas; $p=0.02$). Dado que todas las series han confirmado estas diferencias, parece bien establecido que el valor de SUV max es más alto en pacientes en los que la EI se clasificó inicialmente como definitiva, lo cual se podría explicar porque en la mayoría de las ocasiones la infección se confirmó y por tanto tiene sentido que en el PET/TC a priori la captación de radiotrazador fuera mayor. En este aspecto, se llevó a cabo un análisis del SUV max en función del diagnóstico final, bien por criterio anatómico o por consenso del grupo experto, confirmando diferencias significativas entre focos con infección confirmada (5.0 ± 3.2) y aquellos con infección rechazada (2.8 ± 2.4). Sin embargo, parece que el verdadero valor del SUV max podría hallarse en distinguir las EI posibles ya que es en este subgrupo en el que la PET/TC puede proporcionar información clínica más útil.

Lo que no se ha conseguido demostrar es que existan diferencias significativas en el SUV max entre VP y FP (6.0 vs. 5.0 , $p=0.2$). Dicho de otro modo, no hay un valor umbral de SUV max que permita distinguir las prótesis infectadas de las que no lo están.

Con esta variabilidad de datos parece lógico pensar que sería de gran utilidad determinar un valor estandarizado que pudiera ayudar a los especialistas en Medicina Nuclear y a los clínicos a diferenciar las verdaderas captaciones patológicas. Recientemente, Scholtens et al.¹³⁵ han publicado una búsqueda bibliográfica de 8 estudios en los que se analizaron un total de 330 prótesis. Los valores de SUV max presentaron unos rangos de 4.2 a 7.4 para EI confirmadas y de 0.5 a 4.9 para infecciones

rechazadas. Los autores concluyen que los valores de SUV no son intercambiables entre los distintos centros debido a la gran variabilidad existente. Los factores que parecen influir en la misma son predominantemente las diferencias en los protocolos de preparación (el ayuno realizado previamente varía desde 0 a 12 horas; la dieta de preparación pobre en carbohidratos apenas se sigue en la mayoría de centros; la dosis de FDG administrada también es distinta; y no se describe si se utiliza heparina), adquisición (la mayoría se adquieren a los 60 minutos pero puede variar entre 45 y 72 minutos tras la administración del radiotrazador) y reconstrucción de la prueba, así como la definición de la región en la que se cuantifica la captación. Los autores refieren que sería deseable seguir un protocolo que consiguiera una adecuada supresión de la captación fisiológica del miocardio en más del 80% de los pacientes, como el presentado por Osborne et al.¹³⁶ Asimismo, abogan por el empleo sistemático de heparina sódica, ya que en otro trabajo de su grupo demostraron que mejoraba la supresión del miocardio¹³⁷. En cuanto a la reconstrucción, recomiendan seguir los protocolos de la European Association of Nuclear Medicine Research Ltd. (EARL). En la misma línea, un editorial de Hyafil et al¹³⁸. señala la necesidad de normalizar tanto los protocolos de adquisición como de medición de la captación, de forma que en el futuro sea más fácil la comparación de imágenes obtenidas en distintos centros. Por otra parte, añaden que sería más útil establecer grados de captación (intenso, moderado, leve o nulo) más que considerar la prueba positiva o negativa.

Además de la existencia o no de captación y la intensidad de la misma (SUV max), hay que tener en cuenta el patrón de captación (homogéneo u heterogéneo). En el estudio de Mathieu C et al., en prótesis valvulares no infectadas, se observó habitualmente la presencia de una captación de FDG periprotésica homogénea y ello se explicó por la posible existencia de un proceso de cicatrización periprotésica¹²⁶. La endotelización del anillo protésico es un proceso de cicatrización fisiológica que varía de un paciente a otro y que, en ocasiones, puede acompañarse de proliferación fibroblástica con datos histológicos de inflamación crónica, lo que en los casos más severos puede conducir a la formación de pannus periprotésico¹³⁹.

Por tanto, es importante tener en cuenta el patrón de captación. En aquellos pacientes portadores de prótesis valvulares en los que la captación de FDG periprotésica

es muy intensa y heterogénea, la probabilidad de que la prótesis esté infectada es mayor.

Con la información disponible y los datos obtenidos en esta tesis doctoral, considero que el estudio PET no se reduce únicamente a valores numéricos de SUV, sino que detrás de los mismos siempre debe estar un médico experto en la materia y especialista en Medicina Nuclear para interpretar correctamente dichas imágenes y establecer un diagnóstico por imagen que ayude al clínico en el tratamiento de cada paciente. No obstante, sería muy recomendable la realización de registros multicéntricos con el fin de conseguir la máxima estandarización posible que permita en el futuro poder extrapolar a la práctica clínica los valores de SUV max y SUV ratio per se y poder utilizarlos de una forma más fiable.

9.4. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SENSIBILIDAD Y LA ESPECIFICIDAD DE LA PET/TC

Debido a que la PET/TC es una prueba metabólica que detecta estados inflamatorios-infecciosos, son múltiples los factores que pueden alterar el resultado de la misma.

I. FACTORES QUE PUEDEN AUMENTAR LA INCIDENCIA DE FALSOS NEGATIVOS.

Hasta ahora, se había relacionado el tiempo transcurrido desde el inicio del antibiótico hasta la realización de la PET/TC con la mayor presencia de falsos negativos¹³⁸, sin embargo, no existía evidencia al respecto. En una pequeña revisión de factores que pueden alterar los resultados de la PET/TC, se apunta a que el tratamiento antibiótico podría influir, pero que probablemente los resultados estén más relacionados con el estado inflamatorio en el momento de realizar la prueba¹⁴⁰. Esto es, en pacientes en los que la infección haya respondido favorablemente al tratamiento es esperable que los resultados de la PET/TC puedan ser negativos. En el presente estudio no se encontraron diferencias en la capacidad diagnóstica de la PET/TC en función del

tiempo de tratamiento antibiótico, hallazgo de gran relevancia ya que muchos de los pacientes con EI son referidos de otros centros y en la mayoría la prueba se demora varios días.

En relación a lo nombrado previamente, se intentó determinar si influía el estado inflamatorio, medido mediante marcadores en sangre periférica (leucocitos, neutrófilos, PCR y procalcitonina), en la captación de FDG. El único estudio hasta la fecha que había descrito una posible relación entre inflamación y captación había sido el de Saby et al¹⁷, en el cual describieron una PCR levemente superior en pacientes con PET positivo, pero sin diferencias estadísticamente significativas. En esta tesis, no se encontraron asociaciones significativas en los análisis de regresión logística. Es cierto que inicialmente se encontró una PCR más baja en los FN que en los VP (4.05 vs. 6, $p=0.04$) pero en el análisis de regresión logística esta significación desapareció, si bien existe una clara tendencia a la misma ($p=0.051$). Estos valores de PCR más bajos en pacientes con resultados de PET/TC falsamente negativos encajan con la hipótesis de que un menor estado inflamatorio puede conducir a una menor captación de radiotrazador y por tanto favorecer los FN. Por otra parte, se hallaron valores de neutrófilos más altos en los FN que en los verdaderos negativos, lo cual podría hacer pensar que la hipótesis anterior no es cierta. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta segunda asociación se encontró frente a verdaderos negativos, es decir, pacientes que no tienen EI, y que por tanto lógicamente tendrán un valor de neutrófilos más bajo que aquellos con infección, a pesar de que en el PET/TC no haya captación (los FN).

Otro factor que ha sido asociado en la literatura con los FN es el tiempo de adquisición. Aunque en el protocolo habitual es una hora después de la inyección de FDG, algunos autores creen que un tiempo de espera más largo puede mejorar el contraste entre el foco y el fondo y por tanto los resultados¹⁴¹. En el estudio aquí expuesto el tiempo de adquisición fue de 60 minutos, similar al tiempo descrito por la mayoría de centros¹³⁴. Dada la similitud del tiempo y la escasa variabilidad entre los estudios no se intentó establecer una relación de los FN con el tiempo de adquisición. Tanto los artículos de revisión como los editoriales escritos por los principales grupos expertos en este campo hacen una llamada a la estandarización en los protocolos. Quizá sería recomendable realizar un estudio multicéntrico aumentando el tiempo de espera

para la adquisición de forma que se pruebe si se reducen los falsos negativos. Por el momento, una pequeña serie con 13 pacientes comparó un tiempo de adquisición de 60 minutos con uno de 150 minutos y lo que describen es un aumento en la incidencia de falsos positivos¹⁴².

Las únicas asociaciones que se encontraron fueron la mayor presencia de FN en válvulas nativas, en focos aórticos y cuando la infección era producida por *S. bovis*.

En el caso de las válvulas nativas, la asociación con FN debe ser tomada en cuenta ya que en ocasiones la PET/TC se usa para realizar un diagnóstico diferencial con otras imágenes que pueden parecer vegetaciones en el ecocardiograma y por tanto un resultado negativo en la PET/TC no excluye la posibilidad de infección. Recientemente, un estudio de Salomaki et al¹⁴³ ha puesto de manifiesto la menor captación en las vegetaciones que en la infección perivalvular, la cual explican por una posible diferencia en el número de leucocitos activados en cada lesión. Por su parte, Scholtens et al.¹⁴⁰ refieren que existen varios factores que pueden hacer que la captación en las vegetaciones sea menor, desde la escasa resolución espacial de la PET/TC hasta un menor componente celular en la respuesta inflamatoria en las vegetaciones. Los hallazgos del presente estudio, apoyan estas sugerencias, principalmente en el grupo de las válvulas nativas. Si bien el número de pacientes con infección más extensa en los que estaba implicado el anillo fueron escasos, es cierto que en ninguno de ellos hubo resultados FN de la PET/TC. Esto hace pensar que a pesar de la baja sensibilidad de la PET/TC en válvulas nativas, esta prueba es capaz de detectar casos con afectación perivalvular e infección más extensa, quienes tienen más riesgo de complicaciones.

Respecto a la asociación con microorganismos, hasta ahora no se ha descrito, solamente se ha sugerido¹³⁸. Aquí se describe una asociación de FN con infección por *S. bovis*. La infección por este germen la mayoría de veces es una infección subaguda en pacientes ancianos, y quizá con menor reacción inflamatoria, por lo que quizá se debería analizar la influencia de la edad y del tiempo de inicio de los síntomas para ver si depende de que la infección sea aguda o más larvada.

II. FACTORES QUE PUEDEN AUMENTAR LA INCIDENCIA DE FALSOS POSITIVOS.

En cuanto a los FP, fueron más comunes en pacientes con hemocultivos negativos (la mayoría por tanto no infectados), especialmente cuando el valor del SUV max era bajo, si bien no se ha conseguido demostrar diferencias significativas en el SUV max entre VP y FP (6.0 vs. 5.0, $p=0.2$).

Además, se encontró una tendencia a la significación en valores más bajos de procalcitonina en los FP frente a los VP, lo cual iría en contra de la hipótesis de que un mayor estado inflamatorio puede dar lugar a la aparición de FP. La explicación que parece más lógica para esta asociación es que los pacientes con FP son pacientes que no presentan EI y por tanto es lógico que el valor de procalcitonina sea más bajo.

Otros factores que se han implicado en la aparición de FP se describen a continuación. En primer lugar, el implante reciente de PV o DIC (las guías europeas recomiendan esperar tres meses¹⁹), que en el presente estudio no se analizó ya que los pacientes con cirugía reciente fueron excluidos, salvo una paciente con implante de MCP siete días antes que mostró captación sugerente de infección y que fue confirmada anatómicamente. Varios autores han sugerido en los últimos años que no hay necesidad de esperar un tiempo tras la cirugía ya que se han descrito varios casos de verdaderos negativos que confirman que la PET/TC es capaz de descartar infección en fases tempranas tras la cirugía^{18,144-145}. Sin embargo, también se han descrito FP en pacientes hasta 8 y 13 años después en dos series^{126,145}. En los casos con dudas se podría emplear la gammagrafía con leucocitos marcados, ya que es más específica⁵⁸.

Otros factores que se han relacionado con los FP son: el pegamento usado en cirugía cardíaca *Bioglue* (Cryolife Inc., Kennesaw, Georgia, USA)¹⁴⁶, compuesto por una mezcla de albúmina bovina y glutaraldehído, que se utilizó en dos de los pacientes del estudio que mostraron captación a nivel de la esternotomía sin datos de infección; y una preparación inadecuada para disminuir la captación fisiológica de ¹⁸F-FDG en el corazón¹³⁵. Con este fin, todos los pacientes llevaron a cabo una dieta pobre en carbohidratos y al menos 6 horas de ayuno. Además, puesto que algunos casos en la

literatura habían descrito una mayor supresión del miocardio administrando heparina sódica^{118,137}, ya que disminuye el metabolismo de la glucosa en este tejido y aumenta el metabolismo graso, se utilizó en todos los casos que fue posible, sin evidenciar ninguna complicación hemorrágica. No realizamos comparación entre pacientes en los que se administró heparina y en los que no, pero en un caso se realizó la PET inicial sin heparina con lo que la supresión miocárdica fue prácticamente nula y la PET de control con heparina, mejorando el resultado (*Figura 16*). Por último, se debe obtener, y de hecho se obtuvo en todos los pacientes, la imagen sin corrección de atenuación ya que la hiper-corrección puede sobreestimar la captación alrededor de materiales de alta densidad y metales¹⁴⁷.

9.5. PET/TC EN PACIENTES CON TUBOS PROTÉSICOS AÓRTICOS

A pesar del escaso número de pacientes (n=3) con antecedente de recambio de válvula aórtica y aorta ascendente con tubo protésico incluidos en el estudio, se ha observado que la infección solo fue confirmada en un paciente con captación parcheada mientras que los que mostraron captación global en toda la pared aórtica fueron considerados falsos positivos. Esta observación es consistente con lo descrito por Fukuchi et al.¹⁴⁸, quienes determinaron que la especificidad de la PET/TC para detectar infección en tubos protésicos era mayor cuando sólo se consideraban positivas las captaciones focales. En la misma línea se encuentra el trabajo descrito por Pizzi et al.¹⁴⁴, en el que se distinguen los patrones de inflamación e infección, siendo la captación en el primero de menor intensidad y homogénea mientras que en los pacientes con infección el SUV es más intenso y la distribución es focal.

Algunos trabajos han propuesto que la diferenciación entre inflamación e infección se puede hacer a las 4-8 semanas, pero no está claro ya que en ocasiones esa inflamación persiste durante meses¹⁴⁸ e incluso años en el caso de las prótesis, como se citó en el apartado anterior^{126,145}. A esta inflamación crónica alrededor del material protésico puede contribuir el pegamento quirúrgico¹⁴⁶. Además, los hematomas

peritubulares e incluso la degeneración de la media de la aorta pueden mostrar captación de FDG¹⁴⁹.

Sin embargo, todas estas series incluyen escasos pacientes y sería recomendable hacer un estudio a gran escala que confirme los hallazgos y permita establecer con claridad diferencia entre el patrón de inflamación y el de infección. Además, siempre hay que tener en cuenta la información clínica.

9.6. PET/TC Y OTROS HALLAZGOS

De entre los hallazgos extra-cardíacos de la PET/TC se deben destacar las embolias, que son una complicación importante de la EI¹⁵⁰. Su identificación puede ser crucial ya que los pacientes generalmente necesitan tratamiento antibiótico más prolongado y en ocasiones pueden suponer una indicación quirúrgica. Raramente se utilizan técnicas de imagen no invasivas de forma rutinaria¹⁵¹.

En los trabajos descritos hasta ahora de PET/TC en EI el porcentaje de embolias encontrado varía ampliamente, desde 11% a 44%. En este trabajo el porcentaje está comprendido en ese rango (36%) y la detección mediante PET/TC en pacientes asintomáticos fue en algunos casos clínicamente relevante. Tal es el caso de pacientes con nuevas embolias a pesar del tratamiento antibiótico, ya que en dichos casos el hallazgo de las mismas puede suponer una indicación quirúrgica.

Por otra parte, se detectaron infecciones extra-cardíacas que incluso fueron diagnóstico alternativo en pacientes con sospecha de EI posible en los que de otro modo hubiera sido difícil descartar la enfermedad. La técnica fue capaz de detectar neumonías, mediastinitis, pancreatitis, poliartritis, mielitis y abscesos, entre otras infecciones. En todos estos pacientes no había sospecha de foco de infección, salvo la fiebre y al hacer la PET por sospecha de endocarditis se pudieron detectar las mismas.

No menos importante es el diagnóstico de tumores mediante la PET/TC, muchos de ellos desconocidos hasta ese momento, concretamente en siete pacientes. Además, se detectó una recaída de un cáncer de mama. El hallazgo de esta patología modificó el pronóstico tanto de la propia enfermedad tumoral, puesto que en algunos pacientes el diagnóstico fue precoz, en fase asintomática para el paciente; como de la endocarditis

infecciosa, ya que hubo que ser por lo general más agresivo para acortar los tiempos de espera para el tratamiento oncológico, y en algunos casos se modificó el tiempo de intervención quirúrgica.

9.7. IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL ESTUDIO

De este trabajo se deducen varios aspectos con implicación claramente clínica.

Los hallazgos están en la misma línea que los obtenidos en estudios previos, y confirman que la 18F-FDG PET/TC es especialmente útil en pacientes con sospecha de EI que no cumplen criterios de EI definitiva. De hecho, la importancia de esta técnica fue reconocida en las guías de EI de la ESC de 2015, en las que la captación patológica fue considerada un criterio diagnóstico mayor en EI sobre PV¹⁹.

En este estudio, se ha demostrado que, aunque la PET/TC tiene mejor sensibilidad en PV y DIC, también puede ser útil en válvulas nativas, en las que puede confirmar el diagnóstico de EI en casos con imágenes de ecocardiograma dudosas e identificar complicaciones perianulares, ya que en este grupo los FP son prácticamente inexistentes.

Por el contrario, en PV, esta técnica es de particular ayuda para descartar infección en casos de EI posible, ya que como se ha señalado la sensibilidad y el VPN son muy altos.

En el caso de los DIC, la técnica es muy específica para el diagnóstico de EI asociada a DIC y muy sensible en el caso de infección local de la bolsa del dispositivo. En el segundo caso permite descartar infección de forma precoz y evitar tratamientos invasivos que conllevan morbimortalidad asociada¹³¹.

Por otra parte, es importante señalar que la especificidad de la PET/TC en este estudio no es tan alta como se había establecido y que la evaluación de las imágenes de forma semicuantitativa y el patrón de captación de FDG puede mejorar la capacidad diagnóstica de la misma.

Además, ha quedado demostrado que la prueba no se ve afectada por el tiempo de tratamiento antibiótico, lo que es de especial interés en el caso de pacientes referidos

desde otros centros quienes se pueden beneficiar de la prueba incluso cuando el tratamiento antibiótico ha sido comenzado días antes.

También se han descrito varios factores que influyen en la capacidad diagnóstica de la PET/TC desconocidos hasta ahora y diferencias en el valor de SUV max y el SUV ratio en función de los criterios de Duke al ingreso y del diagnóstico final.

Por último, teniendo en cuenta los resultados de este trabajo, y a pesar de que ese no era su objetivo, en pacientes con EI definitiva y varios factores predisponentes (portadores de más de una PV o de una PV y un DIC), parece que no es necesario eliminar todos los posibles focos de infección si no se demuestra claramente que estén infectados.

Los trabajos publicados en revistas científicas y las comunicaciones a Congresos durante el desarrollo de esta tesis doctoral se recogen en los anexos VI¹⁵² y VII, respectivamente.

10.Limitaciones del estudio

10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio tiene varias limitaciones que deben ser señaladas. En primer lugar, aunque el patrón oro fue el criterio anatómico en el 44% de los casos, se utilizó un diagnóstico clínico final establecido por consenso del equipo experto en endocarditis en más de la mitad de los focos, ya que no existía otra alternativa. Además, puede existir un sesgo de selección ya que sólo se dispone de información anatómica en aquellos casos considerados positivos y que fueron sometidos a cirugía.

En segundo lugar, el equipo experto en endocarditis no fue ciego a los resultados de la PET/TC ya que aportaban información relevante para el tratamiento de los pacientes.

Por otra parte, existe otro sesgo de selección ya que la prueba no fue realizada en aquellos pacientes con enfermedad grave e inestabilidad hemodinámica, en aquellos que requirieron cirugía emergente o estancia en Unidad de Cuidados Intensivos. Es precisamente en estos pacientes en los que probablemente se hubieran obtenido los mejores resultados de la prueba.

Además, aunque se siguió el protocolo, no se puede descartar completamente la presencia de cierto grado de variabilidad en la preparación de la prueba, es decir, en el ayuno, la realización de una dieta adecuada, la infusión de heparina, etc.

Finalmente, las embolias cerebrales no se pueden diagnosticar mediante esta técnica, ya que el metabolismo de la glucosa en este órgano es tan alto que impide la visualización de las mismas.

11. Conclusiones

11. CONCLUSIONES

- La ¹⁸F-FDG PET/TC es una técnica útil para el diagnóstico de endocarditis infecciosa, siendo la sensibilidad y la especificidad global, es decir, teniendo en cuenta todos los focos, del 83% y 66% respectivamente, con una eficiencia diagnóstica del 75%.
- La especificidad de la ¹⁸F-FDG PET/TC es menor que la descrita en series previas.
- Los resultados son especialmente favorables en prótesis valvulares, en las que los valores de sensibilidad y especificidad son del 98%/57%, con una eficiencia diagnóstica del 78%.
- Dentro del grupo de las prótesis, se ha encontrado una mayor especificidad en las biológicas que en las mecánicas.
- En las válvulas nativas, los resultados no son tan prometedores, siendo en este grupo una técnica más específica que sensible.
- En los dispositivos intracardiacos, la PET/TC fue capaz de distinguir entre infección local de la bolsa del dispositivo y endocarditis asociada a dispositivo intracardiaco.
- Para la detección de infección local de la bolsa resultó una técnica muy sensible (sensibilidad 100%, especificidad 72%); mientras que para el diagnóstico de endocarditis asociada a DIC fue más específica (sensibilidad 56%, especificidad 95%).
- En los pacientes con recambio aórtico por tubo valvulado, a pesar del número pequeño de la muestra, se encontraron resultados concordantes con otras series. Se observó que aquellos casos en los que la captación de radiotrazador era parcheada correspondían a infección de la prótesis, mientras que en los que la captación era difusa se debía a inflamación.
- Los hallazgos de la PET/TC y la ecocardiografía fueron concordantes en el 63% de los focos, con un índice Kappa de 0.18.

- La PET/TC fue capaz de realizar un diagnóstico más precoz que la ecocardiografía especialmente en pacientes con prótesis y en la bolsa de dispositivos intracardiacos. Por otra parte, descartó EI de una forma más temprana, en pacientes con imágenes sugerentes de vegetación en la ecocardiografía; y en los que finalmente el diagnóstico de EI se rechazó (pacientes con trombo, restos quirúrgicos, fibroadenoma, fibroelastoma y endocarditis marántica).
- La PET/TC con 18F-FDG y la ecocardiografía son técnicas complementarias.
- La PET/TC con 18F-FDG es una técnica útil en el diagnóstico de embolias sépticas en pacientes con endocarditis infecciosa.
- El hallazgo de las embolias sépticas es especialmente relevante en aquellos casos en los que se detectan nuevas embolias a pesar de tratamiento antibiótico, lo que puede constituir una indicación quirúrgica, y en aquellos casos en los que se detecta embolia pulmonar y permite por tanto confirmar EI del lado derecho. Así mismo, la PET/TC permite guiar el tratamiento antibiótico, empleándose como técnica de control de los focos sépticos metastásicos.
- Considerando la captación de 18F-FDG en el foco de sospecha como criterio diagnóstico mayor, la sensibilidad de los criterios de Duke aumentó del 75% al 87%, a expensas de una reducción de la especificidad del 90% al 77%.
- Añadiendo además las embolias detectadas como criterio diagnóstico menor para endocarditis infecciosa, la sensibilidad aumentó hasta el 90%, con una disminución de la especificidad hasta el 71%.
- Teniendo en cuenta ambos criterios, 11 de los 29 focos considerados inicialmente como endocarditis rechazada pasaron a ser endocarditis posible y 21 de las 50 posibles pasaron a definitivas.
- El valor más óptimo de SUV max para el diagnóstico de captación patológica fue ≥ 3.45 . No obstante, la disparidad de resultados en otros estudios invita a ser cautos y no tener únicamente en cuenta este criterio.

- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor del SUV en función del diagnóstico realizado con los criterios de Duke al ingreso (mayor en las definitivas), en función del diagnóstico final (mayor en infecciones confirmadas) y en función del tipo de foco (mayor en las prótesis).
- Existen factores que pueden influir en la sensibilidad y la especificidad de la prueba. Así, los falsos negativos fueron más comunes en válvulas nativas. Sorprendentemente la duración del tratamiento antibiótico previo a la prueba no influye en los resultados de la misma. Por otra parte, los falsos positivos fueron mayores en pacientes con hemocultivos negativos.
- La PET/TC con 18F-FDG permite diagnosticar patología tumoral en pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa, siendo el hallazgo de neoplasias relevante en los casos en los que el diagnóstico se hace *de novo* y en aquellos en los que se encuentran metástasis, que bien cambian el pronóstico y abordaje terapéutico, o bien permiten hacer un diagnóstico precoz de recaída. En muchos casos estos hallazgos modifican el tratamiento del paciente.
- Por último, la PET/TC con 18F-FDG es capaz de detectar focos de infección extracardíacos, estableciendo diagnósticos distintos a endocarditis en pacientes con sospecha de la misma, especialmente en aquellos casos de El posibles, lo que permite evitar tratamiento antibiótico y estancias hospitalarias prolongados no necesarios.

12. Bibliografía



12. BIBLIOGRAFÍA

1. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81.
2. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28:196-203.
3. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007;132:1025–1035.
4. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, Pavri BB, Kurtz SM. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1001–1006.
5. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-8.
6. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;92:124–130.
7. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J* 2007;154:923–928.
8. Viera ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004;90:1020-4.
9. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J* 2014;35:624-632.
10. Kumar R, Basu S, Torigian D, Anand V, Zhuang H, Alavi A. Role of modern imaging techniques for diagnosis of infection in the era of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21:209-24.

-
11. Blockmans D, Knockaert D, Maes A, De Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H, Mortelmans L. Clinical value of $\{^{18}\text{F}\}$ fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 191-6.
 12. Keidar Z, Engel A, Hoffman A, Israel O, Nitecki S. Prosthetic vascular graft infection: the role of ^{18}F -FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2007; 48:1230-6.
 13. Yen RF, Chen YC, Wu YW, Pan MH, Chang SC. Using 18 -fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in detecting infectious endocarditis/endoarteritis: a preliminary report. *Acad Radiol* 2004; 11:316-21.
 14. Moghadam-Kia S, Nawaz A, Millar BC, Moore JE, Wieggers SE, Torigian DA, Basu S, Alavi A. Imaging with $(^{18}\text{F})\text{FDG}$ -PET in infective endocarditis: promising role in difficult diagnosis and treatment monitoring. *Hell J Nucl Med* 2009; 12(2):165-7.
 15. Vind SH, Hess S. Possible role of PET/CT in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2010;17:516-9.
 16. Kiouizer IJ, Vos FJ, Janssen MJ, van Dijk AP, Oyen WJ, Bleeker-rovers CP. The value of ^{18}F -FDG PET/CT in diagnosing infectious endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40:1102-7.
 17. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonnier L, Casalta JP, Gouriet F, Riberi A, Avierinos JF, Collart F, Mundler O, Raoult D, Thuny F. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 2374-84.
 18. Pizzi M, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas M.T, Oristrell G, Gracia-Sánchez L, González JJ, Rodríguez-Palomares J, Galiñanes M, Maisterra-Santos O, Garcia-Dorado D, Castell-Conesa J, Almirante B, Aguadé-Bruix S, Tornos P. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with ^{18}F -FDG-PET/CT-Angiography: initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation* 2015; 132:1113-1126.
 19. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S,

- Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36:3075-128.
20. Kestler M, Muñoz M, Rodríguez-Crélixems M, Rotger A, Jimenez-Requena F, Mari A, Orcajo J, Hernández L, Alonso JC, Bouza E. Role of 18F-FDG PET in patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2014; 55: 1093-8.
21. Asmar A, Özcan C, Diederichsen A, Thomassen A, Gill S. Clinical impact of 18F-FDG PET/CT in the extra cardiac work-up of patients with infective endocarditis. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1013-9.
22. Kouijzer IJ, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ. 18F-FDG PET/CT for the detection of septic embolisms in patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2014; 55:1045-6.
23. Vilacosta I, Sánchez-Enrique C, Ferrera C, Olmos C. Endocarditis aguda y complicaciones. Indicaciones quirúrgicas. En: Nuñez Gil I.J, Viana-Tejedor, A, coordinadores. *Cardio Agudos: Vol. II*. Madrid: CTO Editorial, S.L; 2015.
24. Fernández-Guerrero M.L. Epidemiología y microbiología de la endocarditis infecciosa. En: Vilacosta I., coordinador. *Endocarditis infecciosa*. Barcelona: Prous Science; 2002. p.3-14.
25. Karchmer AW. Endocarditis infecciosa. En: Braunwald E., editor. *Tratado de Cardiología*. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 1713-37.
26. Millar BC, Moore JE. Emerging issues in infective endocarditis. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1110-6.
27. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *BMJ* 1885;1:467-70.
28. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:324-39.
29. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM, Feldman RS, Kaye D. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol* 1995;76:933-6.

-
30. Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD, Bachuwar A, Pazdernik M, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 422-6.
 31. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J* 2010;31:1890-7.
 32. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falcó V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 463-73.
 33. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009; 30(19):2369-413.
 34. Tornos P, González-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol* 2011;36:175-222.
 35. Wilcox MH, Winstanley TG, Douglas CW, Spencer RC. Susceptibility of alfa-hemolytic streptococci causing endocarditis to benzy|penicillin and ten cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 63-9.
 36. Eliopoulos GM. Aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 100: 325-8.

37. Goldberg MH, Katz J. Infective endocarditis caused by fastidious oro-pharyngeal HACEK micro-organisms. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64:969-971.
38. Loza E, Morosini MI, Cantón R. Microbiología de la endocarditis infecciosa. En: Almirante B, Tornos P, coordinadores. *Actualización en endocarditis infecciosa*. Barcelona: ICG Marge, SL; 2011. p.57-59.
39. Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, Sarriá C, Ronderos R, Fernández C, Mancini L, Sanz O, Sanmartín JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1489-95.
40. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Luccioni R. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1069-76.
41. Alpert JS, Krous HF, Dalen JE, O'Rourke RA, Bloor CM. Pathogenesis of Osler's nodes. *Ann Intern Med* 1976; 85: 471-3.
42. Hess A, Klein I, Jung B, Lavalée P, Ilic-Habensus E, Dornic Q, Arnoult F, Mimoun L, Wolff M, Duval X, Laissy JP. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34 :1579–84.
43. Ferrera C, Vilacosta I, Fernández C, López J, Sarriá C, Olmos C, Vivas D, Sáez C, Sánchez-Enrique C, Ortiz C, San Román JA. Usefulness of thrombocytopenia at admission as a prognostic marker in native valve left-sided infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2015; 115(7): 950-5.
44. Perez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vazquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology* 2007; 53:245–9.
45. González MT, Evangelista A. Diagnóstico de la endocarditis infecciosa. En: Almirante B, Tornos P, coordinadores. *Actualización en endocarditis infecciosa*. Barcelona: ICG Marge, SL; 2011. p.31-50.
46. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovey C, Branger S, Gouriet F, Imbert G, Bothello E, Collart F, Habib G. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5238–42.

-
47. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, Maurin M, Celard M, Mainardi JL, Caus T, Collart F, Habib G, Raoult D. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis* 2010; 51:131–40.
 48. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, Voigt JU, Sicari R, Cosyns B, Fox K, Aakhus S. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 202–19.
 49. Baddour LM, Wilson W, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O’Gara P, Taubert KA; on behalf of the American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2015;132:1435-86.
 50. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 631–8.
 51. Erbel R, Rohmann S, Drexler M, Mohr-Kahaly S, Gerharz CD, Iversen S, Oelert H, Meyer J. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transoesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J* 1988; 9: 43-53.
 52. Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiography on the diagnosis of infective endocarditis by the Duke criteria. *Am Heart J* 2000; 139: 945-51.
 53. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plass A, Mueller L, Bartel T, Wolf F, Alkadhi H. Multislice computed tomography in

- infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:436–44.
54. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinck A, Lamm C, Olaison L, Svensson G. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol* 2012;22: 2407–14.
55. Goddard AJ, Tan G, Becker J. Computed tomography angiography for the detection and characterization of intra-cranial aneurysms: current status. *Clin Radiol* 2005; 60:1221–36.
56. Duval X, Lung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, Lepage L, Laissy JP, Wolff M, Leport C. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010;152: 497–504, W175.
57. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, Guimond J, Molin F, Champagne J, Nault I, Blier L, Nadeau M, Charbonneau L, Trottier M, O’Hara G. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1616–25.
58. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, Sollini M, Doria R, De Tommasi SM, Bandera F, Tascini C, Menichetti F, Dierckx RA, Signore A, Mariani G. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2012; 53:1235–43.
59. Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, Lung B, Vahanian A, Le Guludec D, Hyafil F. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med* 2014; 55: 1980-5.
60. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, Garcia M, Lefevre J, Biou F, Maximovitch-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JG, Cribier A, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33: 2023–9.

-
61. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J* 2007;154:923–8.
 62. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004;90:1020–4.
 63. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falco V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169:463–73.
 64. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Lopez J, Sarria C, Ferrera C, Revilla A, Silva J, Vivas D, Gonzalez I, San Roman JA. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013; 34:1999–2006.
 65. Olmos C, Vilacosta I, Pozo E, Fernandez C, Sarria C, Lopez J, Ferrera C, Maroto L, Gonzalez I, Vivas D, Palacios J, San Roman JA. Prognostic implications of diabetes in patients with left-sided endocarditis: findings from a large cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:114–9.
 66. Revilla A, Lopez J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollan MJ, Echevarria JR, Carrascal Y, Di Stefano S, Fulquet E, Rodriguez E, Fiz L, San Roman JA. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007;28:65–71.
 67. San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, Ronderos R, Stoermann W, Gomez I, Fernandez-Aviles F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007;120: 369.
 68. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarria C, Revilla A, Ortiz C, Ferrera C, Olmos C, Gomez I, San Roman JA. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013; 34:1749–54.

69. Chambers J, Sandoe J, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, Arden C, Grothier L, Wilson J, Campbell B, Gohlke-Barwolf C, Mestres CA, Rosenhek R, Pibarot P, Otto C. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart* 2014;100:524–7.
70. Mourvillier B, Trouillet J, Timsit J, Baudot J, Chastre J, Regnier B, Gibert C, Wolff M. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2046-52.
71. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005; 91:571–5.
72. Nadji G, Rusinaru D, Remadi JP, Jau A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:668–75.
73. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Sarria C, Lopez J, Del Trigo M, Ferrera C, Vivas D, Maroto L, Hernandez M, Rodriguez E, San Roman JA. Comparison of clinical features of left-sided infective endocarditis involving previously normal versus previously abnormal valves. *Am J Cardiol* 2014; 114:278–83.
74. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Munoz P, Roman JA, de Alarcon A, Ripoll T, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Cabell CH, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Leta R, Rufi G, Miralles F, Pare C, Evangelista A, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J* 2005; 26:288–97.
75. Piper C, Hetzer R, Korfer R, Bergemann R, Horstkotte D. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J* 2002; 23: 79–86.
76. Vilacosta I, San Roman JA, Sarria C, Iturralde E, Graupner C, Batlle E, Peral V, Aragoncillo P, Stoermann W. Clinical, anatomic, and echocardiographic characteristics of aneurysms of the mitral valve. *Am J Cardiol* 1999;84:110–3.
77. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, Delahaye F, Durante-Mangoni E, Edathodu J, Falces C, Logar M, Miro JM, Naber C, Tripodi MF, Murdoch

-
- DR, Moreillon P, Uti R, Wang A. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA* 2011; 306:2239–47.
78. Forteza A, Centeno J, Ospina V, Lunar IG, Sanchez V, Perez E, Lopez MJ, Cortina J. Outcomes in aortic and mitral valve replacement with intervalvular fibrous body reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2015;99:838–45.
79. Thuny F, Gaubert JY, Jacquier A, Tessonier L, Cammilleri S, Raoult D, Habib G. Imaging investigations in infective endocarditis: current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:52–62.
80. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Lopez J, Sarria C, Ferrera C, Revilla A, Silva J, Vivas D, Gonzalez I, San Roman JA. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013;34:1999–2006.
81. Thuny F, Habib G. When should we operate on patients with acute infective endocarditis? *Heart* 2010; 96: 892-7.
82. De Castro S, Magni G, Beni S, Cartoni D, Fiorelli M, Venditti M, Schwartz SL, Fedele F, Pandian NG. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997;80:1030–4.
83. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1191–9.
84. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10: 562–8.
85. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:631–8.
86. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsio A, Ackerholm P, Andersson R, Olaison L. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective

- endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008; 47:23–30.
87. Cooper HA, Thompson EC, Lauren R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, Goldstein SA. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation* 2009; 120:585–91.
88. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliercio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635–40.
89. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007; 154:1086–94.
90. Durante ME, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, Precone DF, Utili R, Ruggiero G. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003;146:311–6.
91. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:274–81.
92. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Pare C, Almirante B, Munoz P, Rizzi M, Naber C, Logar M, Tattevin P, Iarussi DL, Selton-Suty C, Jones SB, Casabe J, Morris A, Corey GR, Cabell CH. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007 ;297:1354–61.
93. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, Rollan MJ, San Roman JA. Definition, clinical profile, microbiological spectrum and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2007;28:760–5.
94. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;85: 590–3.
95. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1151–8.

-
96. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis* 1997; 25:713–9.
 97. Perez-Vazquez A, Farinas MC, Garcia-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, Gonzalez-Macias J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med* 2000; 160:1185–91.
 98. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis* 2004;36:674–9.
 99. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167:669–75.
 100. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1851–9.
 101. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, Rey JL, Lande G, Lazarus A, Victor J, Barnay C, Grandbastien B, Kacet S. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007;116:1349–55.
 102. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner SM, Baddour LM. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2007;45:166–73.
 103. Lauck G, Hagendorff A, Omran H. Sessile structures on implanted leads of cardiac pacemakers. *Eur Heart J* 1994; 15: 58–9.
 104. Ploux S, Riviere A, Amraoui S, Whinnett Z, Barandon L, Lafitte S, Ritter P, Papaioannou G, Clementy J, Jais P, Bordenave L, Haissaguerre M, Bordachar P. Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases. *Heart Rhythm* 2011;8:1478–81
 105. Millar BC, Prendergast BD, Alavi A, Moore JE. (18) FDG-positron emission tomography (PET) has a role to play in the diagnosis and therapy of infective endocarditis and cardiac device infection. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1724-36.

-
106. Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F, Mainardi JL, Latremouille C, Maunoury C, Lepillier A, Le Heuzey JY, Faraggi M. Whole body ^{18}F fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:836-44.
107. del Rio A, Anguera I, Miro JM, Mont L, Fowler VG Jr, Azqueta M, Mestres CA. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest* 2003; 124: 1451-9.
108. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, Bongiorni MG, Carrillo RG, Crossley GH III, Epstein LM, Friedman RA, Kennergren CE, Mitkowski P, Schaerf RH, Wazni OM. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm* 2009;6: 1085-104.
109. Grammes JA, Schulze CM, Al Bataineh M, Yesenosky GA, Saari CS, Vrabel MJ, Horrow J, Chowdhury M, Fontaine JM, Kutalek SP. Percutaneous pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead extraction in 100 patients with intracardiac vegetations defined by transesophageal echocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:886-94.
110. Maytin M, Jones SO, Epstein LM. Long-term mortality after transvenous lead extraction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:252-7.
111. Medicina nuclear en la práctica clínica. Soriano Castrejon A, Martín-Comín J, García Vicente A.M. 2009.
112. Medicina Nuclear: aplicaciones clínicas. Carrió I, González P, Estorch M, Canessa J, Mitjavila M, Massardo T. Masson. 2003.
113. Townsend DW, Wensveen M, Byars LG, et al. A rotating PET scanner using BGO block detectors: Design, performance and applications. *J Nucl Med* 1993;34:1367-76.
114. Townsend DW. A combined PET/CT scanner: the choices. *J Nucl Med*. 2001;42:533-4.

-
115. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*. 2000;41:1369-79.
116. Williams G, Kolodny GM. Suppression of myocardial ¹⁸F-FDG uptake by preparing patients with a high fat, low carbohydrate diet. *Am J Roentgenol*. 2008;190:151-6.
117. Zhuang HM, Cortés-Blanco A, Pourdehnad M, Adam LE, Yamamoto AJ, Martínez-Lázaro R, Lee JH, Loman JC, Rossman MD, Alavi A. Do high glucose levels have differential effect on FDG uptake in inflammatory and malignant disorders?. *Nucl Med Commun* 2001;22:1123-8.
118. Klaipetch A, Manabe O, Oyama-Manabe N, Chiba S, Naya M, Yamada S, Hirata K, Tsutsui H, Tamaki N. Cardiac ¹⁸F-FDG PET/CT with heparin detects infective vegetation in a patient with mechanical valve replacement. *Clin Nucl Med* 2012; 37:1184-5.
119. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe KJ, Holbrook S, Graham MM, Testanera G, Hoekstra OS, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra CJ, Pruim J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A, Krause BJ; European Association of Nuclear Medicine (EANM). FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: versión 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42: 328-54.
120. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, Israel O, Martin-Comin J, Signore A. EANM/SNMMI guideline for ¹⁸F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med* 2013; 54: 647-58.
121. Jiménez-Ballvé A, Pérez-Castejón MJ, Delgado-Bolton RC, Sánchez-Enrique C, Vilacosta I, Vivas D, Olmos C, Ferrer ME, Carreras-Delgado JL. Assessment of the diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT in prosthetic infective endocarditis and cardiac implantable electronic device infection: comparison of different interpretation criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2401-12.
122. Jiménez-Ballvé A, Pérez-Castejón MJ, Sánchez-Enrique C, Vilacosta I, Lapeña-Gutiérrez L, Carreras-Delgado JL. Infective endocarditis detected by (¹⁸)F-FDG PET-

- CT in a patient with gram-positive bacteraemia of unknown origin. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016;35:129-30.
123. Sánchez-Enrique C, Vilacosta I, Moreno HG, Delgado-Bolton R, Pérez-Alonso P, Martínez A, Vivas D, Ferrera C, Olmos C. Infected marantic endocarditis with leukemoid reaction. *Circ J* 2014;78(9):2325-7.
124. Entrikin DW, Gupta P, Kon ND, Carr JJ. Imaging of infective endocarditis with cardiac CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomog* 2012;6:399-405.
125. Ricciardi A, Sordillo P, Ceccarelli L, Maffongelli G, Calisti G, Di Pietro B, Caracciolo CR, Schillaci O, Pellegrino A, Chiariello L, Andreoni M, Sarmati L. 18-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography-computed tomography: an additional tool in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *Int J Infect Dis* 2014 Nov;28:219-24.
126. Mathieu C, Mikail N, Benali K, lung B, Duval X, Nataf P, Jondeau G, Hyafil F, Le Guludec D, Rouzet F. Characterization of 18F-fluorodeoxyglucose uptake pattern in noninfected prosthetic heart valves. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10: 3005585.
127. Cautela J, Alessandrini S, Cammilleri S, Giorgi R, Richet H, Casalta JP, Habib G, Raoult D, Mundler O, Deharo JC. Diagnostic yield of FDG positron-emission tomography/computed tomography in patients with CEID infection: a pilot study. *Europace* 2013;15(2):252-7.
128. Graziosi M, Nanni C, Lorenzini M, Diemberger I, Bonfiglioli R, Pasquale F, Ziacchi M, Biffi M, Martignani C, Bartoletti M, Tumietto F, Boriani G, Viale PL, Fanti S, Rapezzi C. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis in patients with an implanted cardiac device: a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(8):1617-23.
129. Tlili G, Amroui S, Mesguich C, Rivière A, Bordachar P, Hindié E, Bordenave L. High performances of (18)F-fluorodeoxyglucose PET-CT in cardiac implantable device infections: A study of 40 patients. *J Nucl Cardiol* 2015 Aug;22(4):787-98.
130. Juneau D, Golfam M, Hazra S, Zuckier LS, Garas S, Redpath C, Bernick J, Leung E, Chih S, Wells G, Beanlands RS, Chow BJ. Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography imaging in the diagnosis of cardiac

-
- implantable electronic device infection A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; e005772.
131. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, Friedman RA, Kennergren CE, Mitowski P, Scharf RH, Wazni OM. Transvenous lead extraction: heart rhythm society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management. *Heart Rhythm* 2009; 6: 1085-104.
132. Granados U, Fuster D, Pericas JM, Llopis J, Ninot S, Quintana E, Almela M, Paré C, Tolosana JM, Falces C, Moreno A, Pons F, Lomeña F, Miro JM. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in infective endocarditis and implantable cardiac electronic device infection: a cross-sectional study. *J Nucl Med* 2016;57:1726-32.
133. Hyafil F, Rouzet F, Le Guludec D. Nuclear imaging for patients with a suspicion of infective endocarditis: be part of the team! *J Nucl Cardiol* 2017;24:207-11.
134. Tanis W, Scholtens A, Habets J, van den Brink RB, van Herwerden LA, Chamuleau SA, Budde RP. CT angiography and 18F-FDG-PET fusion imaging for prosthetic heart valve endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1008-13.
135. Scholtens AM, Swart LE, Kolste HJ, Budde RPJ, Marnix G, Lam EH, Verberne HJ. Standardized uptake values in FDG PET/CT for prosthetic heart valve endocarditis: a call for standardization. *J Nucl Cardiol* 2017 [Epub ahead of print].
136. Osborne MT, Hulten EA, Murthy VL, Skali H, Taqueti VR, Dorbala S, DiCarli MF, Blankstein R. Patient preparation for cardiac fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of inflammation. *J Nucl Cardiol* 2017;24:86-99.
137. Scholtens AM, Verberne HJ, Budde RP, Lam M. Additional heparin pre-administration improves cardiac glucose metabolism suppression over low carbohydrate diet alone in 18F-FDG-PET imaging. *J Nucl Med* 2016;57:568-73.
138. Hyafil F, Rouzet F, Le Guludec D. Quantification of FDG uptake in patients with a suspicion of prosthetic valve endocarditis: Part of the problem or part of the solution? *J Nucl Cardiol* 2017. doi: 10.1007/s12350-017-0999-4. [Epub ahead of print].

139. Vitale N, Renzulli A, Agozzino L, Pollice A, Tedesco N, de Luca Tupputi Schinosa L, Cotrufo M. Obstruction of mechanical mitral prostheses: analysis of pathologic findings. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1101-6.
140. Scholtens AM, Swart LE, Verberne HJ, Tanis W, Lam M, Budde RP. Confounders in FDG-PET/CT imaging of suspected prosthetic valve endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1462-5.
141. Treglia G, Bertagna F. Factors influencing the sensitivity of 18 F-FDG PET/CT in the detection of infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013 Jul;40(7):1112-3.
142. Scholtens AM, Swart LE, Verbene HJ, Budde RPJ, Lam MGEH. Dual-time-point FDG PET/CT imaging in prosthetic heart valve endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2017. doi: 10.1007/s12350-017-0902-3. [Epub ahead of print].
143. Salomaki SP, Saraste A, Kempainen J, Bax JJ, Knuuti J, Nuutila P, Seppänen M, Roivainen A, Airaksinen J, Pirilä L, Oksi J, Hohenthal U. 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2017;24:195-206.
144. Pizzi MN, Roque A, Cuellar-Calabria H, Fernandez-Hidalgo N, Ferreira-Gonzalez I, Gonzalez-Alujas MT, Igual-Barceló A, Garcia-Dorado D, Almirante B, Castell-Conesa J, Escobar Amores M, Tornos P, Aguadé-Bruix S. 18F-FDG-PET/CTA of prosthetic cardiac valves and valve-tube grafts: Infective versus inflammatory patterns. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 1224.
145. Scholtens AM, Budde RPJ, Lam MGEH, Verberne HJ. FDG PET/CT in prosthetic heart valve endocarditis: There is no need to wait. *J Nucl Cardiol* 2017 May 30. doi: 10.1007/s12350-017-0938-4. [Epub ahead of print]
146. Schouten LR, Verberne HJ, Bouma BJ, van Eck-Smit BL, Mulder BJ. Surgical glue for repair of the aortic root as a possible explanation for increased F-18 FDG uptake. *J Nucl Cardiol* 2008; 15:146-7.
147. Bockish A, Beyer T, Antoch G, Freudenberg LS, Kühl H, Debatin JF, Müller SP. Positron emission tomography/computed tomography—imaging protocols, artifacts, and pitfalls. *Mol Imaging Biol* 2004;6:188- 99.

-
148. Fukuchi K, Ishida Y, Higashi M, Tsunekawa T, Ogino H, Minatoya K, Kiso K, Naito H. Detection of aortic graft infection by fluorodeoxyglucose positron emission tomography: Comparison with computed tomographic findings. *J Vasc Surg* 2005;42:919-25.
149. Tokuda Y, Oshima H, Araki Y, Narita Y, Mutsuga M, Kato K, Usui A. Detection of thoracic aortic prosthetic graft infection with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1183–7.
150. Cuijpers ML, Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Krabbe PF, Pickkers P, van Dijk AP, Wanten GJ, Sturm PD, Oyen WJ, Kullberg BJ. Complicating infectious foci in patients with *Staphylococcus aureus* or *Streptococcus* species bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(2):105-13.
151. Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, Dymarkowski S, Herregods MC, Herijgers P, Peetermans WE, Mortelmans L. (18) F-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37: 1189-97.
152. Sánchez Enrique Olmos C, Jiménez-Ballvé A, Fernández-Pérez C, Ferrera C, Pérez-Castejón MJ, Ortega Candil A, Delgado-Bolton R, Carnero M, Maroto L, Carreras JL, Vilacosta I. Usefulness of ¹⁸F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Infective Endocarditis in Daily Practice: Individualized Analysis of Each Potential Focus of Infection: A Prospective Cohort Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Aug 6. [Epub ahead of print]

13.Anexos



13. ANEXOS

a. Anexo I: Hoja de recogida de datos

Evaluación de la utilidad del PET/CT en el diagnóstico de la Endocarditis infecciosa																																			
APELLIDOS, NOMBRE																																			
NHC:	CENTRO:	Protocolo:																																	
Fecha Diagnóstico																																			
Fecha inicio tratamiento atb																																			
Fecha inicio síntomas																																			
Fecha de PET/CT																																			
Fecha Cirugía																																			
Fecha control PET/CT																																			
Fecha de necropsia/AP																																			
Peso (Kg)																																			
Talla (cm)																																			
RESULTADO PET/CT (0=No;1=sí; 2=Dudoso)																																			
Positivo																																			
Especificar*																																			
Especificar (Si más de una región)*																																			
Embolias 1:sí, 0:No)																																			
Localización**																																			
Captación extracardiaca (otros diagnósticos)																																			
Localización**																																			
RESULTADO PET/CT Control en caso de no cirugía (0=no existe, 1=Nueva; 2=persiste)																																			
Positivo																																			
Especificar*																																			
Especificar (Si más de una región)*																																			
Embolias																																			
Localización**																																			
Captación extracardiaca (otros diagnósticos)																																			
Localización**																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>CRITERIOS DE LI</th> <th>SÍ</th> <th>NO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Mayores</td> </tr> <tr> <td>Microbiológico</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ecocardiográfico (vegetación/absceso/dehiscencia)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Insuficiencia valvular nueva</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Menores</td> </tr> <tr> <td>Predisposición (cardiopatía, ADVP)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fenómenos vasculares (embolias, aneurisma micótico, hemorragias intracraneales...)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fenómenos inmunológicos (FR, nódulos Osler, glomerulonefritis)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Microbiológico (no cumple condiciones de C. Mayor)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			CRITERIOS DE LI	SÍ	NO	Mayores			Microbiológico			Ecocardiográfico (vegetación/absceso/dehiscencia)			Insuficiencia valvular nueva			Menores			Predisposición (cardiopatía, ADVP)			Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)			Fenómenos vasculares (embolias, aneurisma micótico, hemorragias intracraneales...)			Fenómenos inmunológicos (FR, nódulos Osler, glomerulonefritis)			Microbiológico (no cumple condiciones de C. Mayor)		
CRITERIOS DE LI	SÍ	NO																																	
Mayores																																			
Microbiológico																																			
Ecocardiográfico (vegetación/absceso/dehiscencia)																																			
Insuficiencia valvular nueva																																			
Menores																																			
Predisposición (cardiopatía, ADVP)																																			
Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)																																			
Fenómenos vasculares (embolias, aneurisma micótico, hemorragias intracraneales...)																																			
Fenómenos inmunológicos (FR, nódulos Osler, glomerulonefritis)																																			
Microbiológico (no cumple condiciones de C. Mayor)																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SÍ</th> <th>NO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INDICACIÓN QUIRÚRGICA DETERMINADA POR PET/CT</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>CONFIRMACIÓN MACROSCÓPICA EN LA CIRUGÍA</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>CONFIRMACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>CONFIRMACIÓN MICROBIOLÓGICA</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>CONTRIBUCIÓN DEL PET A OTROS DIAGNÓSTICOS</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>DIAGNÓSTICO DE EI RECHAZADO POR RESULTADO DEL PET</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>				SÍ	NO	INDICACIÓN QUIRÚRGICA DETERMINADA POR PET/CT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CONFIRMACIÓN MACROSCÓPICA EN LA CIRUGÍA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CONFIRMACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CONFIRMACIÓN MICROBIOLÓGICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CONTRIBUCIÓN DEL PET A OTROS DIAGNÓSTICOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIAGNÓSTICO DE EI RECHAZADO POR RESULTADO DEL PET	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
	SÍ	NO																																	
INDICACIÓN QUIRÚRGICA DETERMINADA POR PET/CT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																	
CONFIRMACIÓN MACROSCÓPICA EN LA CIRUGÍA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																	
CONFIRMACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																	
CONFIRMACIÓN MICROBIOLÓGICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																	
CONTRIBUCIÓN DEL PET A OTROS DIAGNÓSTICOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																	
DIAGNÓSTICO DE EI RECHAZADO POR RESULTADO DEL PET	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																	
<table border="1"> <tbody> <tr> <td>DOSIS EMPLEADA (MBeq)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TIEMPO DE ADQUISICIÓN</td> <td></td> </tr> <tr> <td>HORAS DE AYUNO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PROTOCOLO PET</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">ESTRATIFICACIÓN DEL PET (en caso de positivo)</td> </tr> <tr> <td>SUV máximo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SUV máx relativo a HÍGADO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SUV máx relativo a MBP</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SUV máx relativo a CORAZÓN</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Valoración semicuantitativa (0-4)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Concordancia con TC</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			DOSIS EMPLEADA (MBeq)		TIEMPO DE ADQUISICIÓN		HORAS DE AYUNO		PROTOCOLO PET		ESTRATIFICACIÓN DEL PET (en caso de positivo)		SUV máximo		SUV máx relativo a HÍGADO		SUV máx relativo a MBP		SUV máx relativo a CORAZÓN		Valoración semicuantitativa (0-4)		Concordancia con TC												
DOSIS EMPLEADA (MBeq)																																			
TIEMPO DE ADQUISICIÓN																																			
HORAS DE AYUNO																																			
PROTOCOLO PET																																			
ESTRATIFICACIÓN DEL PET (en caso de positivo)																																			
SUV máximo																																			
SUV máx relativo a HÍGADO																																			
SUV máx relativo a MBP																																			
SUV máx relativo a CORAZÓN																																			
Valoración semicuantitativa (0-4)																																			
Concordancia con TC																																			
<p>* 1: V. Aórtica; 2: V. Mitral; 3: V. Tricúspide; 4: V. Pulmonar 5: V. Eustaquio; 6: Prót. Aórtica Mecánica; 7: Prót mitral mecánica; 8: Prót Tric Mecánica; 9: Prót Pulmonar Mecánica; 10: Prót aórtica biológica; 11: Prót Mitral Biológica; 12: Prót tricúspide biológica; 13: Prót pulmonar biológica; 14: MCP/DAI 15: Sin hallazgos; 16: Ductus; 17: CIV; 18: Otros;</p>																																			
<p>** 1: óseas; 2: Hepáticas; 3: pulmonares; 4: cerebrales; 5: esplénicas; 6: renales; 7: varios territorios</p>																																			

Reactantes de fase aguda en el momento de realización del PET/CT (mismo día)	
Leucocitos (cifra completa)	
Neutrófilos (%)	
Plaquetas (cifra completa)	
PCR (mg/dl)	
Procalcitonina (ng/ml)	
VSG (mm/s)	

b. Anexo II: Hoja de recogida de datos de la PET/TC

CUESTIONARIO ENDOCARDITIS INFECCIOSA: RECOGIDA DE DATOS PET-TC

FILIACIÓN

Nº de orden:

Apellidos y Nombre:

NHC:

Centro peticionario:

Fecha PET-TAC:

PET-TC de control: no o si; Fecha 2º PET-TC:

DATOS TÉCNICOS

Dosis de FDG:

DLP:

Glucemia:

Hora calibración:

Hora inyección:

Hora adquisición:

Localizada (hora):

Cerebro incluido: si no

Resultado PET-TAC: positivo, negativo, dudoso

DESCRIPCIÓN RESULTADOS PET-TAC

Hallazgos cardiacos

1. Foco 1 _____

- Captación intracardiaca: Si o No Localización:
- Patrón de captación: focal o difusa
- Persistencia de captación en la imagen NC (cualitativo): si, no, o no se utiliza
- Intensidad de captación de la persistencia en la imagen NC(cualitativo): no se diferencia, se diferencia mal, se diferencia bien
- Resultado final cualitativo para captación: positivo, negativo o dudoso
- Comentarios: Tiempo de cirugía/Artefacto/Otros

Valores de SUVmax:

- SUVmax del ROI 1:
- SUVmax pool vascular mediastino ROI de 3 mm:
- SUVmax hepático ROI de 3 cm:

2. Foco 2 _____

- Captación intracardiaca: Si o No Localización:
- Patrón de captación: focal o difusa
- Persistencia de captación en la imagen NC (cualitativo): si, no, o no se utiliza
- Intensidad de captación de la persistencia en la imagen NC(cualitativo): no se diferencia, se diferencia mal, se diferencia bien
- Resultado final cualitativo para captación: positivo, negativo o dudoso
- Comentario: tiempo de cirugía/artefacto/otros

Valores de SUVmax del ROI 2:

3. Foco 3 _____

- Captación intracardiaca: Si o No Localización:
- Patrón de captación: focal o difusa
- Persistencia de captación en la imagen NC (cualitativo): si, no, o no se utiliza
- Intensidad de captación de la persistencia en la imagen NC(cualitativo): no se diferencia, se diferencia mal, se diferencia bien
- Resultado final cualitativo para captación: positivo, negativo o dudoso
- Comentario: tiempo de cirugía/artefacto/otros

Valores de SUVmax del ROI 3:

4. Foco 4 _____

- Captación intracardiaca: Si o No Localización:
- Patrón de captación: focal o difusa
- Persistencia de captación en la imagen NC (cualitativo): si, no, o no se utiliza
- Intensidad de captación de la persistencia en la imagen NC(cualitativo): no se diferencia, se diferencia mal, se diferencia bien
- Resultado final cualitativo para captación: positivo, negativo o dudoso
- Comentario: tiempo de cirugía/artefacto/otros

Valores de SUVmax del ROI 4:

Hallazgos extracardiacos inflamatorios/infecciosos embólicos

- Embolias: si o no - Localización: - SUVmax:

Confirmación de embolias (por otros métodos o evolutivo): si o no

Hallazgos extracardiacos inflamatorios/infecciosos no embólicos



- si o no - Localización: - SUVmax:

Confirmación con otros métodos: si o no Diag. Final:

Hallazgos extracardiacos tumorales

- si o no - Localización: - SUVmax:

c. Anexo III: Consentimiento informado para PET/TC

 <p>Hospital Clínico San Carlos SaludMadrid</p>	 <p>Comunidad de Madrid</p>	
<p>Hospital Clínico San Carlos</p> <p>SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR</p> <p>CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PET-TAC</p> <p>EN INDICACIONES NO CONTEMPLADAS EN LA FICHA TÉCNICA DE LA FDG</p>		
<p>PRUEBA A REALIZAR: PET-TAC con FDG</p> <p>D./Dña. _____, como paciente (o representante del paciente D./Dña. _____), manifiesto que he sido informado/a por el Dr. _____ de los siguientes aspectos:</p>		
<p>Se solicita mi consentimiento para realizar una exploración PET-TAC con FDG en una indicación que no está contemplada en la ficha técnica de la FDG, pero que se realiza amparándose en el Real Decreto 1015/2009, del 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, publicado en el BOE del 20 de julio de 2009. En esta situación su médico responsable considera que se cumplen los requisitos para la utilización de la FDG en condiciones diferentes a las establecidas en la ficha técnica, al carecer de alternativas autorizadas.</p>		
<p>* Procedimiento: Se solicita mi consentimiento para realizar una exploración que utiliza rayos X para estudiar el interior del cuerpo. También administraremos por vía intravenosa un isótopo radiactivo (18F-FDG) que no produce efectos secundarios ni reacciones adversas.</p> <p>Los médicos que me atienden han solicitado esta prueba para obtener una información que ayudará a comprender y tratar mejor mi enfermedad.</p>		
<p>Antes de firmar este consentimiento, si desea que le facilitemos más información o tiene cualquier duda, no tenga reparos en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto.</p>		
<p>DECLARO que todas mis dudas y preguntas han sido convenientemente aclaradas y que he comprendido toda la información que se me ha proporcionado sobre la exploración, para qué sirve, cómo se hace, los riesgos que tiene y las posibles alternativas. Por ello, libremente, doy mi CONSENTIMIENTO a los profesionales adecuados que se precisen, para que se me (le) realice la exploración descrita.</p> <p>PUEDO RETIRAR ESTE CONSENTIMIENTO CUANDO LO DESEE.</p>		
<p>Observaciones del paciente: _____</p>		
<p>Firma del paciente (familiar o representante, en caso de incapacidad):</p>	<p>Firma del médico (médico que informa):</p>	
<p>Fdo.: _____</p>	<p>Fdo.: _____</p>	
<p>Fecha: _____</p>	<p>Fecha: _____</p>	

d. Anexo IV: Consentimiento informado para administración de contraste intravenoso



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIOS DE PET-TAC QUE REQUIERAN LA ADMINISTRACION DE CONTRASTE YODADO

El paciente D./Dña. _____
o en su representación D./Dña. _____
manifiesto que he sido informado/a por el Dr/a. _____
de los siguientes aspectos:

- **Procedimiento:**

Se solicita mi consentimiento para realizar una exploración que utiliza rayos X y material radiactivo para estudiar el interior del cuerpo. Como parte de la exploración es necesaria la administración de un medio de contraste yodado. Esta sustancia se inyecta por una vena y permite ver mejor algunos órganos internos y estudiar si presentan lesiones y de qué tipo son éstas. Previa a la administración del contraste yodado se administrará, así mismo por vía intravenosa una sustancia radiactiva ^{18}F -FDG que nos produce efecto secundario alguno. Los médicos que me atienden han solicitado esta prueba para obtener una información que ayudará a comprender y tratar mejor mi enfermedad.

- **Alternativas:**

En mi caso particular se ha considerado que ésta es la prueba diagnóstica más adecuada, aunque existen otras pruebas alternativas que no necesitan administrar contraste yodado intravenoso y que he tenido la oportunidad de comentar con el médico.

- **Riesgos:**

En la mayoría de los casos, la inyección del contraste sólo produce la molestia de la punción, aunque a veces puede aparecer efectos desagradables como sensación de calor, mal sabor de boca, náuseas, vómitos, picores o erupción en la piel. En otras ocasiones, el contraste puede salirse de la vena produciendo hinchazón y molestias locales. Estas reacciones generalmente no necesitan tratamiento o bien se corrigen fácilmente con medicación adecuada.

Más raramente (en cuatro de cada diez mil pacientes), pueden aparecer efectos más graves, que necesiten tratamientos más complicados y que pueden causar algún daño, como aparición de dificultad para respirar, arritmia del corazón, convulsiones, alteraciones del funcionamiento de los riñones o pérdida de conciencia. En casos excepcionales, se puede producir la muerte.

Para intentar en lo posible prevenir estos riesgos, es importante que comunique si se me han realizado previamente estudios con contraste yodado y si tuve alguna reacción, además de si tengo alguna alergia a medicamentos u otras sustancias o cualquier enfermedad conocida, especialmente del corazón, asma o alteraciones del riñón. A pesar de ello, entiendo que no existe ninguna prueba que permita conocer en qué personas se va a producir una reacción alérgica.

Antes de firmar este consentimiento, sí desea que le facilitemos más información o tiene alguna duda, no tenga reparos en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto.

DECLARO: que todas mis dudas y preguntas han sido convenientemente aclaradas y que he comprendido toda la información que se me ha proporcionado sobre la exploración, para que sirve, cómo se hace, los riesgos que tiene y las posibles alternativas.
Por ello, libremente, doy mi **CONSENTIMIENTO** a los profesionales adecuados que se precisen, para que se me (le) realice la exploración descrita.

PUEDO RETIRAR ESTE CONSENTIMIENTO CUANDO LO DESEE.

Observaciones del paciente: _____

Firma del paciente:
(familiar o representante,
en caso de incapacidad)

Firma del médico:

Fdo: _____
Fecha: _____

Fdo: _____
Fecha: _____

Versión Noviembre 2013

e. Anexo V: Evolución en pacientes con más de un foco posible de infección.

Pacientes con dos válvulas nativas		Ecocardiograma	PET/TC	Diagnóstico clínico final	Cirugía	Evolución
Paciente 1	VN mitral	+	+	+	No	Buena
	VN aórtica	-	+	-	No	Buena
Paciente 2	VN mitral	+	+	+	Sí	Buena
	VN aórtica	+	+	+	Sí	Buena
Paciente 3	VN mitral	+	-	+	Sí	Buena
	VN aórtica	+	-	+	Sí	Buena
Paciente 4	VN mitral	+	+	+	Sí	Buena
	VN aórtica	+	+	+	Sí	Buena
Paciente 5	VN mitral	-	-	-	No	Diagnóstico de pleuropericarditis
	VN aórtica	-	-	-	No	
Pacientes con 1 VN y 1 DIC						
Paciente 6	VN mitral	+	+	+	Sí	Buena
	MCP	-	-	-	No	Buena
Paciente 7	VN mitral	-	-	-	Sí	Éxito en el postoperatorio por insuficiencia mitral
	MCP	-	-	-	No	
Paciente 8	VN aórtica	+	-	+	Sí	Buena
	MCP	-	-	-	No	Buena
Paciente 9	VN aórtica	+	-	-	No	Buena
	MCP	-	+	-	No	Buena
Paciente 10	VN aórtica	-	-	-	No	Buena
	MCP	-	-	-	No	Buena
Pacientes con 1 PV y 1 VN						
Paciente 11	PVB aórtica	-	+	-	No	Buena
	VN mitral	-	+	-	No	Buena
Paciente 12	PVM aórtica	+	+	+	No	Éxito por embolia cerebral
	VN mitral	+	-	+	No	
Paciente 13	PVB aórtica	+	+	+	Sí	Buena
	VN mitral	+	-	-	Sí	Buena
Pacientes con 1 PV y 1 DIC						
Paciente 14	PVB aórtica	+	+	+	Sí	Buena
	MCP	+	+	+	Sí	Buena
Paciente 15	PVB aórtica	+	+	+	No	Buena
	MCP	-	+	-	No	Buena
Paciente 16	PVM aórtica	-	+	-	No	Buena
	MCP	-	-	-	No	Buena
Paciente 17	PVB aórtica	-	-	-	No	Buena
	MCP	+	-	-	No	Buena
Paciente 18	PVM mitral	+	+	-	No	Buena
	MCP	-	-	-	No	Buena
Paciente 19	PVM aórtica	+	-	-	No	Buena
	MCP	-	-	-	No	Buena
Pacientes con más de una PV y 1 DIC						
Paciente 20	PVM aórtica	+	-	-	No	Éxito antes de poder intervenir.

	PVM mitral	+	+	+	No	
	MCP	-	+	-	No	
Paciente 21	PVM aórtica	+	+	+	Sí	Buena
	PVM mitral	-	+	-	No	Buena
	PVM tricúspide	-	+	-	No	Buena
	MCP	-	-	-	No	Buena
Paciente 22	PVM aórtica	-	+	-	No	Buena
	PVM mitral	-	-	-	No	Buena
	PVM tricúspide	-	+	-	No	Buena
	MCP	-	-	-	No	Buena
Paciente 23	PVB aórtica	-	-	-	No	Éxito por bloqueo del disco de la mitral
	PVM mitral	-	+	+	Sí	
	MCP	-	-	-	No	
Paciente 24	PVB aórtica	+	+	+	Sí	Buena
	PVB mitral	-	-	-	No	Buena
	MCP	+	+	+	Sí	Buena
Pacientes con 2 o más prótesis						
Paciente 25	PVM aórtica	-	+	-	No	Éxito
	PVM mitral	+	+	+	No	Éxito
Paciente 26	PVM aórtica	-	-	-	No	Buena
	PVM mitral	-	+	-	No	Buena
Paciente 27	PVM aórtica	+	+	+	Sí	Buena
	PVM mitral	+	+	+	Sí	Buena
Paciente 28	PVM aórtica	+	+	+	Sí	Éxito por shock séptico
	PVM mitral	+	+	+	Sí	
Paciente 29	PVB aórtica	-	-	-	No	Buena (era pancreatitis)
	PVB mitral	-	-	-	No	
Paciente 30	PVM aórtica	-	+	+	Sí	Buena
	PVM mitral	+	+	+	Sí	Buena
Paciente 31	PVM aórtica	+	-	-	No	Buena
	PVM mitral	+	-	-	No	Buena
Paciente 32	PVM aórtica	+	+	+	No	Éxito
	PVM mitral	-	+	-	No	
	PVM tricúspide	-	-	-	No	
Paciente 33	PVB aórtica	-	+	+	Sí	Buena
	PVB mitral	-	-	-	No	Buena
Paciente 34	PVB aórtica	-	+	+	Sí	Buena
	PVM mitral	+	+	+	No	Buena
Pacientes con 1 PV, 1 VN y 1 DIC						
Paciente 35	VN aórtica	+	-	+	Sí	
	PVM mitral	-	-	-	Sí	
	MCP	-	-	-	Sí	



f. Anexo VI: Publicación en revista científica.

ARTICLE IN PRESS

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING
© 2018 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. ■, NO. ■, 2018
ISSN 1936-878X/\$36.00

iMALL

LETTER TO THE EDITOR

Usefulness of ^{18}F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Infective Endocarditis in Daily Practice

Individualized Analysis of Each Potential Focus of Infection:
A Prospective Cohort Study

Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is helpful in prosthetic valve (PV) infective endocarditis (IE), but its usefulness in other settings is less established (1). We aim to evaluate the yield of PET/CT in patients with suspicion of IE in 3 scenarios: PV, native valves (NV), and cardiac implantable electronic devices (CIED).

Of 120 patients with suspicion of IE prospectively recruited, 95 with 139 potential cardiac foci of infection (PFI) (77 PV, 34 NV, 28 CIED) were systematically studied with transesophageal echocardiography (TEE), blood cultures, and PET/CT. In 25 patients, PET/CT was not performed due to hemodynamic instability or need for emergent surgery.

PET/CT analysis was made based on visual interpretation, considering abnormal (positive) the presence of focal or heterogeneous hypermetabolic intensities that persisted in the noncorrected images. Extracardiac uptakes indicating embolisms were considered a minor criterion for IE.

Modified Duke criteria (DC) were applied to each PFI, that is, predisposing heart conditions. Histology in patients who underwent surgery or necropsy was considered the gold standard of IE. When anatomy was not possible, gold standard was established by the "Endocarditis Team" at 6-month follow-up, taking into account blood cultures, TEE, PET/CT, and other potential sources of infection.

The diagnostic performance of DC and PET/CT for each PFI was compared with the gold standard. The performance of DC when adding PET/CT findings (major and minor criteria), according to the last IE guidelines (1) was also evaluated. Sensitivity (Se), specificity (Sp), and predictive values were calculated using the final diagnosis of confirmed or rejected IE.

PET/CT was positive in 73 PFI. Agreement on PET/CT interpretation between 2 independent readers was high (κ : 0.7).

Forty-one patients with 57 PFI underwent surgery. Twelve patients died, and necropsy was performed in 3 with 5 PFI. Accordingly, 62 of 139 PFI were anatomically studied (44.6%), and IE was documented in 45. Other 25 foci were considered infected by consensus. Thus, active IE was established in 70 foci.

Se and Sp of PET/CT were, respectively, 97.5% and 56.8% in PV, 47.6% and 84.6% in NV, and 55.6% and 94.7% in CIED. Echocardiography and PET/CT results were concordant in 62.5% of foci; among cases with disagreement, PET/CT established the diagnosis of infection in 7 and ruled it out in 15.

In suspected PV and CIED IE, the addition of PET/CT results to DC increased Se, from 87.5% to 97.5% in PV, and from 55.6% to 77.8% in CIED. Sp was reduced from 91.9% to 67.6% in PV and was not modified in CIED (84.2%). In suspected NV IE, the addition of PET/CT to DC did modify neither Se (61.9%) nor Sp (92.3%).

The best PET/CT negative predictive value (95.4%) was obtained in PV cases, in which IE was finally ruled out in 21 of 22 cases with negative studies (Figure 1). However, 16 patients with PV in whom IE was ruled out had a positive PET/CT.

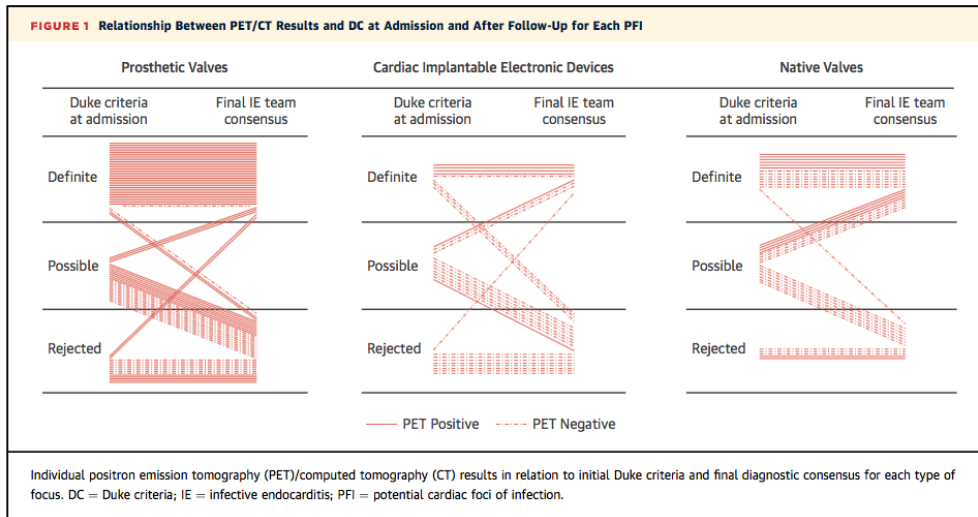
In CIED, PET/CT was particularly accurate in possible IE, as PET/CT results coincided with the final diagnostic consensus in 8 of 11 cases.

In NV, the Se of TEE was much greater than that of PET/CT (95% vs. 47.6%). However, the specificity of PET/CT was satisfactory (84.6%). Thus, PET/CT may still be useful in patients with suspicion of NV IE when echocardiography is doubtful. Interestingly, in patients in whom PET/CT was positive, the bulk of infection was greater.

Compared with previous studies (2), in the current work, DC had better diagnostic accuracy. This might be related to the gold standard used, as well as a better performance of TEE in our study.

False positives in PV may result from chronic inflammation, use of surgical adhesive (3), and increased ^{18}F fluorodeoxyglucose uptake of the normal myocardium.

This study has limitations. A selection bias may be present, as we mostly had anatomic information from patients considered positive and sent to surgery. PET/CT was not performed in patients who were hemodynamically unstable. The sample size for NV and CIED is rather limited to draw definitive conclusions. Lastly, the Endocarditis Team was not blind to PET/CT results.



In conclusion, PET/CT is especially useful in patients with suspicion of IE who do not meet definite DC. Our results support the use of this technique in PV and CIED, but it is less helpful in NV. Sp of PET/CT in clinical practice may be lower than has been published previously. A multicenter study including a larger number of patients with NV and CIED is needed.

Cristina Sánchez-Enrique, MD
Carmen Olmos, MD, PhD*
Ana Jiménez-Ballvé, MD, PhD
Cristina Fernández-Pérez, MD, PhD
Carlos Ferrera, MD, PhD
María Jesús Pérez-Castejón, MD, PhD
Aida Ortega Candil, MD, PhD
Roberto Delgado-Bolton, MD, PhD
Manuel Carnero, MD, PhD
Luis Maroto, MD, PhD
José Luis Carreras, MD, PhD
Isidre Vilacosta, MD, PhD

*Instituto Cardiovascular
Hospital Clínico San Carlos
Care of Profesor Martín Lagos s/n
28040, Madrid
Spain
E-mail: carmen.olmosblanco@gmail.com
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.06.011>

Please note: The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

REFERENCES

- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2015;36:3075-128.
- Pizzi M, Roque A, Fernández-Hidalgo N, et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with ¹⁸F-FDG-PET/CT-angiography: initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation* 2015;132:1113-26.
- Mathieu C, Mikail N, Benali K, et al. Characterization of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake pattern in noninfected prosthetic heart valves. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e3005585.

g. Anexo VII: Comunicaciones a Congresos.

- **Cristina Sánchez Enrique**, Carmen Olmos, Ana Jiménez-Ballvé, Carlos Ferrera, María Jesús Pérez Castejón, Afonso Barroso Freitas Ferraz, José Alberto de Agustín Loeches e Isidre Vilacosta. *¿Qué es mejor en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa: la ecocardiografía o la tomografía por emisión de positrones/tomografía computerizada con 18F-FDG?*. Comunicación oral. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares, Zaragoza, Octubre de 2016.
- Carmen Olmos Blanco, Fabián Islas Ramírez, Carlos Ferrera Durán, **Cristina Sánchez Enrique**, Pedro Marcos Alberca, Patricia Mahía Casado, Leopoldo Pérez de Isla e Isidre Vilacosta). *Caracterización morfológica de las vegetaciones por ecocardiografía transesofágica tridimensional en la endocarditis infecciosa: impacto pronóstico*. Comunicación oral. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares, Zaragoza, Octubre de 2016.
- **C. Sánchez-Enrique**, A. Jiménez - Ballvé, C. Olmos, C. Ferrera, D. Vivas, MJ. Pérez - Castejón, A. Ortega Candil, M. Carnero, L. Maroto, I. Vilacosta. *Usefulness of positron emission tomography / computed tomography in the diagnosis of infective endocarditis in clinical practice: Are there differences between prostheses and native valves? "Rapid Fire Abstract"* (temas de actualidad) en el European Congress of Cardiology, Roma, Agosto de 2016.
- **C. Sánchez-Enrique**, I. Vilacosta, C. Olmos, A. Jiménez - Ballvé, D. Vivas, MJ. Pérez - Castejón, C. Ferrera, G. Tirado-Conte, L. Pérez De Isla, JA. De Agustin, J L. Carreras- Delgado. *Echocardiography and positron emission tomography / computed tomography with 18F-FDG in the diagnosis of infective endocarditis: Which is better? "Best Poster"* en el European Congress of Cardiology, Roma, Agosto de 2016.
- **C. Sánchez-Enrique**, A. Jiménez - Ballvé, C. Olmos, D. Vivas, C. Ferrera¹, D. Vivas¹, A. Freitas Ferraz, G. Tirado Conte, M. Pérez-Castejón, J L. Carreras - Delgado¹, I. Vilacosta. *Positron emission tomography / computed tomography in the diagnosis of cardiac device infection. Promising results in a third level hospital. "Best Poster"* en el European Congress of Cardiology, Roma, Agosto de 2016.
- **C. Sánchez-Enrique**, A. Jiménez - Ballvé, C. Olmos, D. Vivas, C. Ferrera, MJ. Pérez-Castejón, G. Tirado-Conte, A. Freitas-Ferraz, R. Delgado - Bolton, I. Vilacosta. *Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with 18F-fluorodeoxyglucose in infective endocarditis and cardiac devices infection: What is the clinical relevance of embolism detection and other unexpected findings? "Moderated Poster"* en el European Congress of Cardiology, Roma, Agosto de 2016.
- **C. Sanchez-Enrique**, I. Vilacosta, C. Olmos, J. Lopez, C. Sarria, C. Ferrera, D. Vivas, A. Freitas- Ferraz, L. Maroto, JA. San Roman. *Prosthetic valve endocarditis in patients with two prosthesis, but only one infected. What is better to do?* European Congress of Cardiology, Roma, Agosto de 2016.

-
- **C. Sánchez-Enrique**, I. Vilacosta, C. Olmos, C. Ferrera, J. López, C. Sarriá, L. Maroto, A. San Roman. *Endocarditis protésica en pacientes con dos prótesis pero sólo una infectada. ¿Cuál es la mejor actitud, sustituir una o las dos?* Presentación oral. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares, Bilbao en Octubre de 2015. *Beca a uno de los mejores trabajos presentados en el Congreso por Cardiólogos menores de 35 años.*
 - **C. Sánchez-Enrique**, I. Vilacosta, C. Olmos, C. Ferrera, C. Fernández, A. Jiménez-Ballvé, D. Vivas, M.J Pérez-Castejón. *Tomografía por emisión de positrones / tomografía computerizada (PET/TC) en la infección de dispositivos intracardiacos: resultados prometedores en un hospital de tercer nivel.* Oral presentation. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares, Bilbao en Octubre de 2015.
 - **C. Sánchez-Enrique**, I. Vilacosta, C. Olmos, A. Jiménez-Ballvé, C. Fernández, C. Ferrera, D. Vivas, M.J Pérez-Castejón. *Utilidad de la tomografía por emisión de positrones/tomografía computerizada (PET/TC) en el diagnóstico de endocarditis infecciosa: ¿Hay diferencias entre prótesis y válvulas nativas?.* Oral presentation. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares, Bilbao en Octubre de 2015.
 - **C. Sánchez-Enrique**, I. Vilacosta, C. Olmos, J. Palacios-Rubio, A. Jiménez-Ballvé, J.C Gómez- Polo, C. Ferrera, M.J Pérez-Castejón. *Tomografía por emisión de positrones/tomografía computerizada (PET/TC) con 18F-FDG en la endocarditis infecciosa. Relevancia de esta técnica en la detección de embolias y otros diagnósticos.* Oral presentation. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares, Bilbao en Octubre de 2015.
 - **C. Sánchez-Enrique**, M. Ávila, A. López-Farré, A. Viana-Tejedor, A. Barbero, M.T Nogales- Romo, A. Fernández-Ortiz, L. Pérez De Isla. *Utilidad de la ecografía carotídea para optimizar la estratificación de riesgo en prevención primaria.* Oral presentation. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares, Bilbao en Octubre de 2015.



